Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

Der Einfluß von Humanthyropexin (hTBG) und Humanpräalbumin (hTBPA) auf den Thyroxinstoffwechsel beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERWIN FESSLER
aus Sigmaringen

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0032

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

Der Einfluß von Humanthyropexin (hTBG) und Humanpräalbumin (hTBPA) auf den Thyroxinstoffwechsel beim Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERWIN FESSLER
aus Sigmaringen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Kallee
2. Berichterstatter: Dozent Dr. W. Heinzel

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODIK	5
2/A Versuchstiere. T_4-Bestimmung und Prämedikation	5
2/B Radioaktive Schilddrüsenhormone. Standards Injizierte Plasmaproteine	7
2/C Versuchsablauf	9
2/D Aufarbeitung der Blutproben. Prozentuale präzipitierbare Radioaktivität	10
2/E Ermittlung der $^{125/131}$J-T_4-Meßwerte zur Versuchszeit t=0 durch Erstellen von Eichkurven	11
2/F Ermittlung des Netto-Rückstroms von $^{125/131}$J-T_4	13
2/G Berechnung des Plasmavolumens der Versuchstiere	14
2/H Ganzkörpermessung	14
3. ERGEBNISSE	15
Gruppe 1 : Kontrollgruppe. Schwund des radioaktiven T_4 bei vier Tieren	16
Gruppe 2 : Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) auf den Rückstrom von $^{125/131}$ J-T_4	17
2.1. : Injektion von je 12,5 mg hTBG bei zwei Tieren	17
2.2. : Injektion von 22,5 mg hTBG bei einem Tier	21
2.3. : Injektion von je 50 mg hTBG bei vier Tieren	23
Thyroxin-Gehalt des hTBG	29
hTBG-Schwund aus dem Blut nach Injektion	29
Gruppe 3 : Einfluß von Human-Präalbumin (hTBPA) auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4	
Injektion von je 500 mg hTBPA bei vier Tieren	30

Thyroxin-Gehalt des hTBPA 36

hTBPA-Schwund aus dem Blut 36

Gruppe 4 : Einfluß von Humanalbumin (hSA) auf den Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ 36

Injektion von je 500 mg hSA bei zwei Tieren 36

Gruppe 5 : Ganzkörperzählung nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ und anschließender Gabe von 50 mg hTBG bei einem Tier 38

Säulendiagramm der Ergebnisse 40

4. DISKUSSION 42

5. ZUSAMMENFASSUNG 46

6. ANHANG (Tabellen) 48

7. LITERATUR 63

1. E I N L E I T U N G

Die thyreotoxische Krise ist die Reaktion auf eine Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen. Sie verläuft umso schwerer, je älter die Patienten sind. Von Krisenpatienten, die ins Koma verfielen, starben etwa zwei Drittel der über 50-jährigen (KALLEE et al., 1973).

Besonders häufige klinische Symptome dieses - nicht ganz zutreffend auch als "coma basedowicum" bezeichneten - Krankheitsbildes sind Tachykardie, Fieber, Tremor, hohe Blutdruckamplitude sowie psychotische Verhaltensweisen, bevor der Patient in ein tiefes Koma verfällt.

Früher traten thyreotoxische Krisen vorzugsweise nach Schilddrüsenoperationen auf. Auch nach Einnahme jodhaltiger Medikamente und Kontrastmittel waren diese Stoffwechselentgleisungen zu beobachten. Meist lag bei den Patienten bereits eine latente oder manifeste Überfunktion vor. Besonders prädisponiert für jodinduzierte, schwere Hyperthyreosen sind Patienten mit Adenomen (VIDOR et al.,1973). Auch chirurgische Eingriffe, wie z.B. eine Cholezystektomie oder gar eine einfache Zahnextraktion, ja harmlose Infektionserkrankungen des Hals-, Nasen-, Rachenraumes oder des Intestinaltrakts, können als Auslöser für eine foudroyante Entwicklung einer bestehenden Hyperthyreose bis hin zur Krise angesehen werden. Allerdings neigen gerade Hyperthyreosepatienten infolge ihrer reduzierten Abwehrleistungen verstärkt zu Infektionen.

Das Auftreten solcher thyreotoxischer Krisen ist in den letzten Jahren selten geworden. Noch heute ist unklar, was im Einzelfall als eigentliche Ursache für den Umschwung einer Hyperthyreose in eine thyreotoxische Krise angesehen werden muß, wenn die Thyreotoxikose nicht durch Jod induziert wurde. SAUERBRUCH (1931) vertrat die Auffassung, das "coma basedowicum" entstehe durch den plötzlichen Entzug von

Schilddrüsenhormonen. Heute jedoch steht fest, daß nicht allein ein hoher Blutgehalt der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4), sondern die Folgen der Überschwemmung der Gewebe mit unphysiologisch hohen Konzentrationen dieser Hormone als Grund dieser Komplikation betrachtet werden müssen (BARTELS, 1962; MEANS et al., 1963).

Der überwiegende Anteil von T_3 und T_4 (>99%) ist im Serum an Transportproteine gebunden. Das wichtigste "Vehikel" (BENNHOLD, 1932) für T_4 ist das Thyroxinbindende Globulin (hTBG,Thyropexin), das im Plasma 70-80% des Gesamt-T_4 mit einer hohen Assoziationskonstante von 10^{-10} L/M bindet. Etwa 15% des T_4 sind mit ca. 10^{-8} L/M an Thyroxinbindendes Präalbumin (hTBPA) gekoppelt, während dem Albumin (hSA) als T_4-Bindungspartner in vivo kaum Bedeutung zukommt. Weniger als 1% der Schilddrüsenhormone liegen in der sogenannten freien Form vor (HORN et al., 1977).

Diesem "freien" Thyroxin-Anteil wird eine dominierene Stellung in der Regulation des Schilddrüsenhormonstoffwechsels eingeräumt (FREINKEL u. INGBAR, 1960; ROBBINS u. RALL, 1960). Mehrere Autoren haben einen Austausch von Thyroxin zwischen Blut und Gewebe beschrieben, der sich über den "freien" Anteil vollziehen dürfte (HASEN u. BERNSTEIN, 1967; OPPENHEIMER et al. 1967; CAVALIERI u. SEARLE, 1966). Die dabei ablaufenden reversiblen Adsorptionsverteilungsgleichgewichte lassen sich in in-vitro-Versuchen quantitativ und kinetisch formulieren (KALLEE, 1966; WAHL et al., 1977).

Da Thyroxin seine Stoffwechselwirkung im Gewebe entfaltet, zielt eine Kausaltherapie der thyreotoxischen Krise darauf ab, die hohen Schilddrüsenhormonkonzentrationen beschleunigt abzubauen oder aus dem Gewebe zu eliminieren. Eine alleinige thyreostatische Therapie ist nicht erfolgversprechend, da der Tod schon nach Stunden eintreten kann, die Schilddrüsenhormone jedoch tagelang im Organismus verbleiben können, bis sie abgebaut sind.

HERRMANN et al. (1969, 1971) schlugen ein Kombinationsverfahren aus konservativer Therapie und Peritonealdialyse vor und erzielten dabei an zwei von drei Patienten gute Ergebnisse. Sie führten dies auf die Eliminierung der Schilddrüsenhormone aus dem Organismus zurück. SCHAIBLE (1972) und STEINKE (1975) stellten allerdings bei zum Teil stoffwechselvergifteten Kaninchen ein annäherndes Konstantbleiben des Gewebespiegels von T_3 und T_4 unter der Peritonealdialyse fest. Der von HERRMANN beschriebene Erfolg der Peritonealdialyse beim Menschen beruht möglicherweise einerseits auf einem guten Ansprechen der konservativen Therapie, andererseits auf der Eliminierung toxischer, noch nicht näher bekannter Stoffwechselprodukte, dürfte aber sehr wahrscheinlich allein mit der entfernten Schilddrüsenhormonmenge nicht zu erklären sein. Die Peritonealdialyse ist darüber hinaus ein recht aufwendiges Verfahren und mit Komplikationen behaftet. Ihre Anwendung beim Thyreotoxikose-Patienten ist somit fragwürdig.

Eine weitere Methode zur Befreiung des Organismus von Schilddrüsenhormonen ist die Plasmapherese. Damit lassen sich nennenswerte Mengen an T_3 und T_4 aus der Blutbahn entfernen (HERRMANN et al., 1974; HORN et al., 1976). Dies geschieht zusammen mit der Eliminierung der "Vehikel-Proteine" des Patientenplasmas, welche durch weniger stark mit T_3 und T_4 behaftete Trägereiweiße eines Spenders ersetzt werden (KALLEE, 1974). Ob hierbei aber ein nennenswerter Rückstrom von Schilddrüsenhormonen aus dem Gewebe erfolgt, ist unsicher.

Die Überlegung dieser Arbeit war, einen solchen Reflux aus dem Gewebe durch Injektion von thyroxinbindenden Plasmaproteinen in die Blutbahn zu provozieren. Davon war eine "Sogwirkung" der vermehrten intravasalen "Vehikel" auf den Anteil des Gewebs-T_4 zu erwarten. Durch die Anhebung des Hormonspiegels im Plasma sollte sich die Effizienz einer anschließenden Plasmapherese erheblich verbessern lassen. Damit stünde eine neue Möglichkeit zur Therapie der thyreotoxischen Krise zur Verfügung.

Für die vorliegende Arbeit wurden Versuche an Kaninchen mit radioaktiv markiertem T_4 durchgeführt,wobei zunächst der Einfluß von hTBG auf die T_4-Verteilung geprüft werden sollte. In weiteren Versuchsserien wurde ermittelt, ob und in welchem Umfang radioaktiv markiertes Thyroxin aus dem extravaskulären Pool in die Blutbahn zurückbefördert werden kann.

2. MATERIAL UND METHODIK

A. Versuchstiere; T_4-Bestimmung und Prämedikation.

Für die Versuche standen 4000 - 5430 g schwere Kaninchen, ein Inzuchtstamm einer Kreuzung aus "Deutschen Riesen" und "Schecken" beiderlei Geschlechts zur Verfügung. Die Tiere saßen während der Versuchsdauer in Stoffwechselkäfigen.

Zwischen einer Stunde und einem Tag vor Experimentbeginn wurde den Tieren aus einer Ohrvene Blut entnommen, um den Serum-Thyroxinspiegel vor Versuchsbeginn zu ermitteln. Die Werte sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Tier-Nr.	Gewicht (kg)	T_4-Spiegel (µg T_4/dl Serum)
A	3,92	-
B	5,32	-
C	5,43	-
1	5,25	3,0
2	4,25	4,0
4	-	3,0
5	4,40	5,0
8	5,15	3,0
9	5,00	2,0
10	4,25	2,0
11	4,90	5,2
12	5,00	5,3
13	4,37	2,0
14	4,90	1,0
15	4,57	1,0
16	4,57	5,2
18	5,20	0,8

Um den erwarteten Anstieg des Thyroxins im Serum nach Gabe von Humanthyropexin oder Humanpräalbumin möglichst empfindlich messen zu können, bot sich die Verwendung von radioaktiv markiertem T_4 an. Zu den Vorteilen dieser"Tracer-Methode" zählen die geringen erforderlichen Serummengen.

Die radioimmunologische Thyroxin-Bestimmung (TT_4-RIA) benötigt normalerweise ebenfalls wenig Serum. Nach hTBG-oder hTBPA-Injektion kommt jedoch als Besonderheit hinzu, daß diese unphysiologisch hohen "Vehikel-Konzentrationen" im Serum das RIA verfälschen können, indem sie mit dem spezifischen T_4-Antikörper in Konkurrenz treten.Um dennoch die RIA-Methode anzuwenden, müßte T_4 zuvor von den extrem hohen hTBG- oder hTBPA-Mengen durch Extraktion getrennt und in einem Serum mit definieretem Thyroxingehalt erneut gelöst werden. Der Extraktionsgrad wäre dabei zu berücksichtigen.

Als andere Möglichkeit böte sich die Direktbestimmung des T_4 nach Inaktivierung der Vehikelproteine an. Nach Injektion der Transportproteine kommt eine Bestimmung des T_4-Verlaufs mittels Extraktion und kompetitiver Protein-Bindungsanalyse wegen der relativ großen Serummenge, die für die Einzelbestimmung erforderlich ist, bei Kleintieren nicht in Frage.

Blutentnahmen sowie Injektionen erfolgten an den rasierten Ohrvenen mit Teflon-Kathetern (Abbocath-T 22 1 1/4" Abbott-Hospital North-Chicago). Diese konnten sicher in der Vene positioniert werden. Die Einstichstelle ließ sich dabei bemerkenswerterweise mit dem in der Zahnmedizin gebräuchlichen Oberflächen-Anästhetikum Xylocain® (Astra-Chemie,Wedel) recht gut betäuben, obwohl dieses beim Menschen ausschließlich auf der Schleimhaut wirkt. Sämtliche injizierten Lösungen wuden mit Millex®-Sterilfiltern 0,45 µm (Millipore, Molsheim) sterilisiert.

Das Volumen der einzelnen Blutentnahmen betrug im Durchschnitt 2,5 ml, da mit dem Serum weitere Versuche durchgeführt wurden.

Um während der Experimente den Einbau von radioaktivem, aus dem Tracer-T_4 freigesetzten Jodid in die Schilddrüse zu

verhindern, bekamen die Tiere etwa 1-5 Stunden vor Verabreichung des Isotops 20 mg $NaClO_4$ pro kg Körpergewicht (Na-Perchlorat, Irenat® Thyreostatikum Troponwerke, Köln), i.v. gespritzt.

B. Radioaktive Schilddrüsenhormone; Standards; Injizierte Plasmaproteine

Folgende Präparationen an radioaktiv markierten Schilddrüsenhormonen standen zur Verfügung:

1. ^{125}J-T_4 Behringwerke, Frankfurt/M.
   - spezifische Aktivität: 19,6 mCi/ml

2. ^{131}J-T_4 Rohstoffeinfuhr, Düsseldorf
   - spezifische Aktivität: 19,6 mCi/ml
   - spezifische Aktivität: 43,6 mCi/ml
   Behringwerke, Frankfurt/M.
   - spezifische Aktivität: 13,1 mCi/ml
   Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach
   - spezifische Aktivität: 800 mCi/ml

Aus den Präparationen wurden folgende Injektionslösungen hergestellt und pro Tier i.v. gespritzt:

^{125}J-T_4: 20 µCi + 3 ml NaCl 0,9%

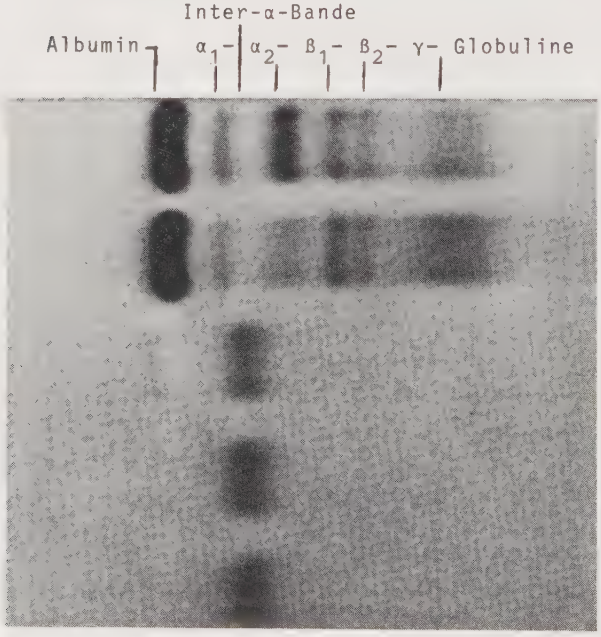
^{131}J-T_4: 30 µCi + 3 ml NaCl 0,9%

Für kinetische Auswertungen wurden jeweils Standards angesetzt, indem in 25 ml oder 50 ml Humanserum je nach Versuchsgruppe zwischen 6,6 µCi und 15 µCi des Tracers gelöst waren.

Folgende Schilddrüsenhormon-bindende Proteine wurden injiziert:

1. Affinitätschromatographisch gereinigtes hTBG (Thyroxin-bindendes Globulin, Thyropexin).
   Behring-Werke, Marburg
   Chargen vom 20.10 1978 und 26.10.1978

Das hTBG stand lyophilisiert in 50 mg-Portionen zur Verfügung. Die elektrophoretische Reinheitskontrolle des hTBG-Präparates zeigte anhand zweier Human-Kontrollseren lediglich die charakteristische Bande im Inter-α-Bereich. Es wurde dabei hTBG-Lösung mit einer Konzentration von 750 mg/dl Biosteril® (Biotest, Frankfurt) einmal, zweimal und dreimal aufgetragen (Dr. Bohner, Zentrallabor, Med. Klinik, Tübingen).



Die hTBG-Chargen enthielten 1,5 mg T_4 und 280 ng T_3 pro Gramm Protein.

Verabreichte hTBG-Lösungen pro Tier:
12,5 mg
22,5 mg gelöst in 3 ml isotonischer Elektrolytlösung
50,o mg Biosteril® (Biotest, Frankfurt).

2. hTBPA (Thyroxinbindendes Präalbumin)

Die hTBPA-Charge enthielt 10 µg T_4 und 124 ng T_3 pro Gramm Protein.

Verabreichte Lösungen pro Tier:
500 mg gelöst in 5 ml isotonischer Elektrolytlösung.

3. Humanalbumin (hSA)

Verabreichte Lösung pro Tier:
500 mg gelöst in 5 ml isotonischer Elektrolytlösung.

C. Versuchsablauf

Am Vorabend des Versuchstages wurde insgesamt 14 Tieren die Tracermenge (20-30 µCi) i.v. gespritzt.
Etwa 10 Minuten danach wurde eine Blutprobe am anderen Ohr entnommen ("10-Minuten-Wert"). Zu diesem Zeitpunkt konnte eine gleichmäßige Verteilung des Isotops in der Blutbahn angenommen werden. In einigen Fällen bereitete die Blutentnahme Schwierigkeiten und verzögerte sich auf 10-20 Minuten. Über die Nachtstunden, (ca. 13-15 h), verteilte sich die injizierte Radioaktivität im Organismus und war größtenteils in die Gewebe abgeströmt. Zwischen der 13. und 15. Stunde nach Tracergabe erfolgten weitere Blutentnahmen in Stundenabständen, um das Verhalten des radioaktiven T_4 im Serum über

einen längeren Zeitraum hiweg beurteilen zu können.

Unmittelbar im Anschluß an die letzte dieser Blutentnahmen wurde das jeweilige Plasmaprotein (hTBG, hTBPA, hAlbumin) durch den noch liegenden Katheter in die Ohrvene gespritzt. Etwa 10 Minuten danach erfolgte die erste Blutprobe. Weitere Proben wurden nach 20-30 Minuten, dann in stündlichen bis mehrstündlichen Abständen, höchstens jedoch bis zu 53 Stunden nach Injektion des Proteins, gewonnen.

Spätestens 69 Stunden nach Injektion des radioaktiv markierten Thyroxins wurden die Tiere mit einer Überdosis Thiogenal® (Na-Salz der Thiobarbitursäure, Merck, Darmstadt), das i.v. appliziert wurde, getötet.

D. Aufarbeitung der Blutproben. Prozentuale präzipitierbare Radioaktivität

Die Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum in Volumina zu 300 µl abpipettiert. Davon wurden zwei Proben gemessen und die Werte gemittelt. Da in die Messungen das radioaktive T_4, aber auch seine Abbauprodukte und eventuell abgespaltenes, radioaktives Jodid miteingingen, wurden die beiden Proben anschließend mit 3 ml 5 %iger TCA (Trichloressigsäure) gefällt, zentrifugiert und das Präzipitat erneut gemessen. Jodid und die nicht-proteingebundenen Abbauprodukte des T_4 blieben dabei im Oberstand. Es wurde so nur das proteingebundene Thyroxin berücksichtigt.

Die Serum- und Standardproben der Vorversuche (Tiere 1,2,4) wurden in einem Scintillationsbohrlochkristall (Frieseke & Hoepfner, Erlangen) im ^{125}J-Kanal zwei Minuten lang gemessen. Die Impulsraten lagen dabei in folgender Größenordnung: Serumproben: 1000 - 1500 Imp/min, Standard: 9500 - 14 500Imp/min und Nulleffekt: 9 Imp/min.
Die Aktivitätsmessungen der Serum- und Standardproben der übrigen Tiere erfolgte im ^{131}J-Kanal eines automatischen

Gamma-Probenwechslers (MAG 510, Berthold, Wildbad). Um hier den statistischen Meßfehler möglichst klein zu halten, wurde die Meßzeit auf 10 Minuten oder eine Impulsvorwahl von 10 000 festgelegt. Es ergaben sich folgende Zählraten: Serumproben: 300 - 20 000 Imp/min, Standard: 20 000 - 62 000 Imp/min und Nulleffekt: 5 - 10 Imp/ min.

Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität beschreibt das Verhältnis der präzipitierbaren Radioaktivität zur Gesamtradioaktivität in %. Im Idealfall beträgt sie bei vollständiger Eiweißfällung annähernd 100%, da über 99% des T_4 an Plasmaproteine gebunden sind. Ein Wert deutlich unter 100% unmittelbar nach Injektion des Tracer-Thyroxins läßt darauf schließen, daß die applizierte Radioaktivität Radiolyseprodukte enthält. Auffallend geringe oder Werte über 100% weisen auf Pipettierfehler, Verluste beim Dekantieren oder auf Vertauschen von Serumproben hin.

E. Ermittlung der $^{125/131}J$-T_4-Meßwerte zur Versuchszeit t=0 durch Erstellen von Eichkurven.

Die Meßwerte zur Zeit der radioaktiven Hormongabe (t=0) werden als Ausgangswerte (100%) benötigt, um das Schwund- und Rückstromverhalten des T_4 während des Versuchsablaufs im Blutplasma prozentual zu berechnen.

Diese Werte lassen sich nicht unmittelbar messen, sondern können nur durch Rückextrapolation gegen die Ordinate gewonnen werden, da die Tracer-Verteilung im Blut einige Zeit in Anspruch nimmt. Die Werte wurden je Versuchstier aus einer Eichkurve ermittelt, die sich aus dem ^{131}J-T_4 Schwund von vier Tieren ergab, die jeweils 30 µCi ^{131}J-Thyroxin injiziert bekamen. Innerhalb 60 Minuten wurden jedem dieser Tiere zeitlich gestaffelt 3...4 Blutproben entnommen und das Blutplasma wie üblich aufgearbeitet und gemessen.

Die gewonnenen Meßwerte (Imp/min) wurden je Tier gegen die Zeit der Blutentnahme in ein Diagramm eingetragen und der

Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes nach t=0 extrapoliert. Der so extrapolierte Meßwert entspricht 100% des gegebenen ^{131}J-T_4, und er diente dazu, den ^{131}J-T_4-Gehalt in den s.äter abgenommenen Blutproben prozentual zu berechnen. Damit ergaben sich aus diesem Versuch 14 "prozentuale" Meßwerte, die es erlaubten, eine Eichkurve über den ^{131}J-T_4-Schwund innerhalb der ersten 60 Minuten der Versuche aufzustellen.(Dieses Vorgehen fand sowohl für die ungefällten, als auch für die präzipitierten Proben Anwendung).

Abb. 1

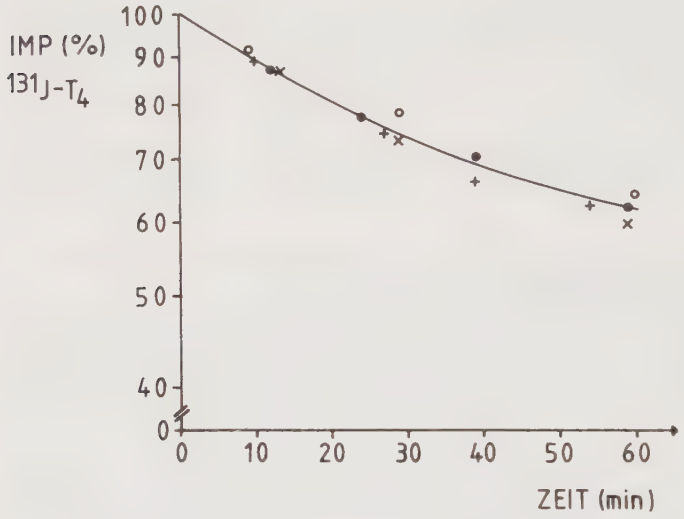


Abb. 1: Eichkurve zur Bestimmung des Schwundes von ^{131}J-T_4 aus dem Blut während der ersten Stunde nach Injektion (präzipitierte Proben).
Vier Tieren wurde jeweils 30 µCi ^{131}J-T_4 injiziert und innerhalb 60 Minuten insgesamt 14 Serumproben entnommen, gemessen und der Kurvenverlauf gegen t=0 extrapoliert. Abszisse: Zeit nach ^{131}J-T_4-Injektion. Ordinate: Impulse in % der injizierten Dosis.
Zur Zeit t=0 befinden sich 100% der injizierten Dosis im Gesamtplasma.

Bei den nachfolgenden Versuchen konnte mit Hilfe des absoluten Meßwerts der ersten Serumprobe ($Imp_{1.Pr.abs.}$) nach $^{131}J\text{-}T_4$-Gabe und der Zeit der Blutentnahme der prozentuale Meßwert ($Imp_{1.Pr.\%}$) an der Eichkurve abgelesen werden. Aus dem prozentualen Meßwert ($Imp_{1.Pr.\%}$) und dem dazugehörigen absoluten Meßwert ($Imp_{1.Pr.abs.}$) wurde der absolute Meßwert ($Imp_{t=0\ abs.}$) errechnet:

$$\frac{Imp_{t=0\ abs.}}{Imp_{t=0\ 100\%}} = \frac{Imp_{1.Pr.abs.}}{Imp_{1.Pr.\%}}$$

und

$$Imp_{t=0\ abs.} = \frac{Imp_{1.Pr.abs.}}{Imp_{1.Pr.\%}} \cdot Imp_{t=0\ 100\%}$$

Alle Meßwerte der folgenden Serumproben ($Imp_{t=x\ \%}$) konnten nun prozentual errechnet werden.

F. Ermittlung des Netto-Rückstroms von $^{125/131}J\text{-}T_4$

Um den Netto-Rückstrom von radioaktiv markiertem T_4 in die Blutbahn zu berechnen, wurde bei jedem Tier individuell der $^{125/131}J\text{-}T_4$-Schwund über den Zeitpunkt der Protein-Injektion hinaus extrapoliert. Zur Konstruktion dieses jeweiligen Kurvenverlaufs wurden der erste Meßwert unmittelbar nach Tracer-Injektion ("10-Minuten-Wert"), die 2-3 Meßwerte vor Protein-Gabe sowie als "Schablone" die tatsächlich ermittelte ^{131}J-Thyroxin-Schwundkurve (Abb. 2) herangezogen. Durch Subtraktion dieser jeweiligen extrapolierten T_4-Schwundkurven von den Meßwerten der Serumproben nach Protein-Gabe ergab sich der Netto-Rückstrom des radioaktiv markierten Thyroxins in die Blutbahn.

G. Berechnung des Plasmavolumens der Versuchstiere

Das Plasmavolumen (V_{Pl}) der Tiere wurde mit Hilfe eines Standards berechnet, der aus einer Dosis ^{131}J-Thyroxin, gelöst in einem bekannten Volumen Human-Serum (V_{St}), bestand. Aus dem Standardvolumen (V_{St}), dem Meßwert des Standards (Imp_{St}) und dem ermittelten Wert der Plasmaprobe zur Zeit t=0 (Imp_{Pl}) ergibt sich:

$$V_{Pl} : \frac{1}{Imp_{Pl}} = V_{St} : \frac{1}{Imp_{St}}$$

oder

$$V_{Pl} = \frac{V_{St} \cdot Imp_{St}}{Imp_{Pl}}$$

H. Ganzkörpermessung

Bei einem Tier (Nr.19) wurde eine Ganzkörpermessung durchgeführt. Hierzu bekam das Kaninchen 200 µCi ^{131}J-T_4, gelöst in 5 ml isotonischer Elektrolytlösung (Biosteril®, Biotest, Frankfurt/M.) i.v. gespritzt. Genau 16 Stunden danach erfolgte die erste Aufnahme, die zweite 30 Minuten nach hTBG-Injektion (50 mg + 5 ml isotonische Elektrolytlösung). Die Sequenzaufnahmen wurden mit einer Dyna-4-Kamera® (Picker, Espelkamp) mit mittelauflösendem ^{131}J-Kollimator gemacht. Das Tier saß währenddessen in einem Käfig auf der Kamera. Die Auswertung erfolgte mit einem DEC-Rechner, unter Verwendung des kommerziellen Gamma-11-Systems.

3. E R G E B N I S S E

Insgesamt 18 Tieren wurde abends unterschwellige Dosen $^{125}J\text{-}T_4$ oder $^{131}J\text{-}T_4$ intravenös verabreicht. Davon bekamen 14 Tiere erst am Vormittag des darauffolgenden Tages schilddrüsenhormonbindende Plasmaproteine (hTBG, hTBPA, hSA) i.v. injiziert; vier Tiere erhielten keine Proteine.

Die 5 Versuchsgruppen waren wie folgt aufgeteilt:

Gruppe	Zahl der Tiere	Schilddrüsenhormon	Plasmaprotein (Menge/Tier)
1 (Kontrollen u. Eichkurven)	4	$^{131}J\text{-}T_4$	--
2. 1.	2	$^{125}J\text{-}T_4$	12,5 mg hTBG
2. 2.	1	$^{125}J\text{-}T_4$	22,5 mg hTBG
2. 3.	4	$^{131}J\text{-}T_4$	50,0 mg hTBG
3.	4	$^{131}J\text{-}T_4$	500 mg hTBPA
4.	2	$^{131}J\text{-}T_4$	500 mg hSA
5	1	$^{131}J\text{-}T_4$	50,0 mg hTBG

Gruppe 1: Kontrolltiere und Eichkurve: Die Schwundkurve in Abb. 2 kann als repräsentativ für den Schwund des radioaktiven T_4 bei vier Kaninchen betrachtet werden.

Die Präzipitatradioaktivität fiel im Blut anfangs steil und dann nur noch flach ab, also etwa multiphasisch exponentiell. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 89,1% und 82,2%.

Abb. 2

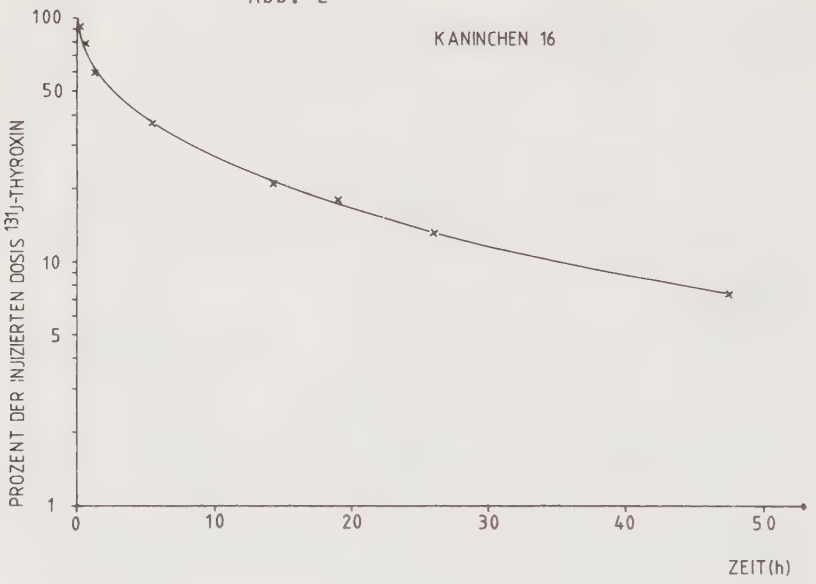


Abb. 2: Schwund des injizierten ^{131}J-T_4 über 48 Stunden nach Injektion.
Das Tier Nr. 16 wog 4,75 kg. Die Präzipitatradioaktivität betrug 0,439% der injizierten präzipitierbaren Aktivität in der ersten Probe, 0,15 h nach Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation anhand der Eichkurve (Abb. 1) auf 91,6% der injizierten Dosis festgelegt.

Gruppe 2: Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) auf den Rückstrom von $^{125/131}J\text{-}T_4$

2.1.: Abends Injektion radioaktiv markierten Thyroxins. Am nächsten Morgen intravenöse Applikation von 12,5 mg Thyropexin (hTBG) pro Tier bei zwei Kaninchen.

In dieser Gruppe sollte zunächst an zwei Tieren geprüft werden, ob nach intravenöser Injektion von 12,5 mg hTBG pro Tier ein signifikanter Anstieg der Radioaktivität des vorabendlich injizierten Thyroxins im Serum erzielt werden kann.
Der TBG-Spiegel beim Menschen beträgt 23 ± 4 mg/l im Serum (HORN, 1977). Kaninchenblut enthält kein eigentliches TBG sondern je ein thyroxinbindendes Albumin und -α-Globulin (GRIMMINGER, 1962; MAURER u. REICHENBACH, 1952; MYANT, 1958; MYANT u. OSORIO, 1960). Wird bei einem 4 kg schweren Kaninchen ein Serumvolumen von etwa 1,7 dl zugrunde gelegt, so errechnet sich nach Injektion von 12,5 mg hTBG - unter der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung - ein initialer Thyropexin-Serumspiegel von ca. 70 ml/l Kaninchenplasma. Diese Konzentration erschien für die Anfangsversuche ausreichend, den erwünschten Effekt zu provozieren.

Die Kurven in Abb. 3 sind typisch für den Verlauf der Präzipitatradioaktivität in dieser Gruppe. Die Gesamtradioaktivität betrug 15-16 Stunden nach $^{125}J\text{-}T_4$-Injektion 24-30% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 21-36% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte einen initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität, dessen weiterer Verlauf sich der extrapolierten $^{125}J\text{-}T_4$-Schwundkurve asymptotisch näherte. Der maximale Netto-Abstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich auf 3,5 - 6,5% der injizierten Dosis, etwa 1 Stunde nach hTBG-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 74% und 102%.

Abb. 3 a

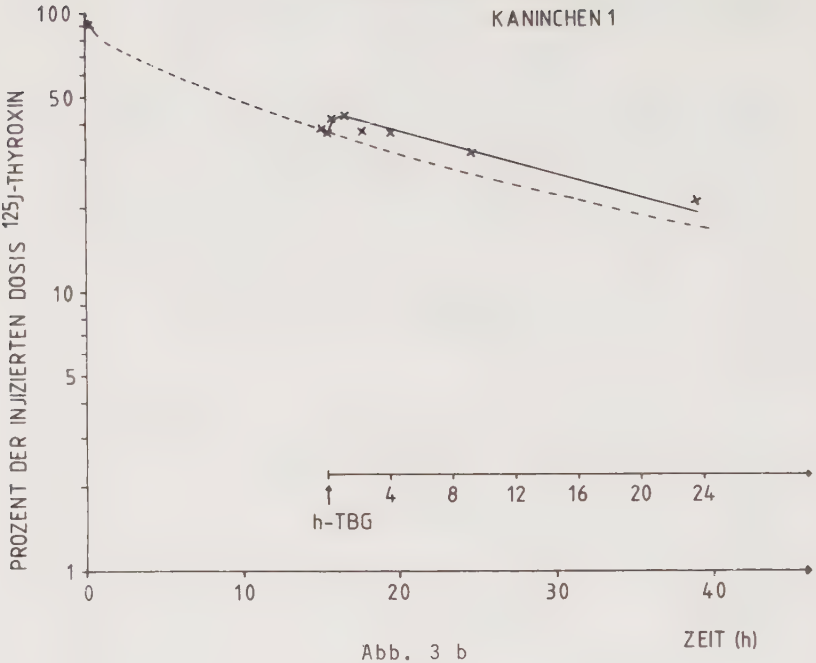

KANINCHEN 1
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS 125J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
40
ZEIT (h)
4
8
12
16
20
24
h-TBG

Abb. 3 b

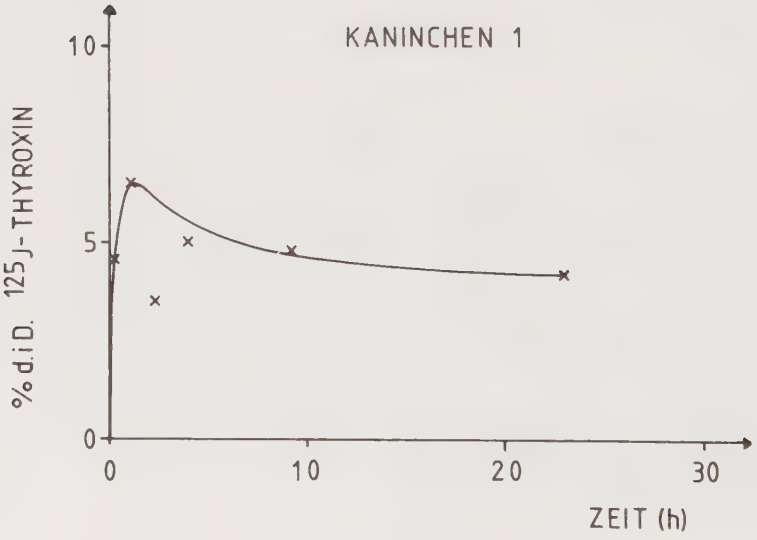

KANINCHEN 1
% d.i.D. 125J-THYROXIN
10
5
0
0
10
20
30
ZEIT (h)

Abb. 3: Rückstrom von ^{125}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 12,5 mg Thyropexin (hTBG).

Dem 5,25 kg schweren Tier Nr. 1 wurde 15,4 h nach Injektion von ^{125}J-T_4 12,5 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,397% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation anhand der Eichkurve (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des ^{125}J-T_4-Schwundes.

b) Netto-Rückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{125}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. a.

Abb. 4

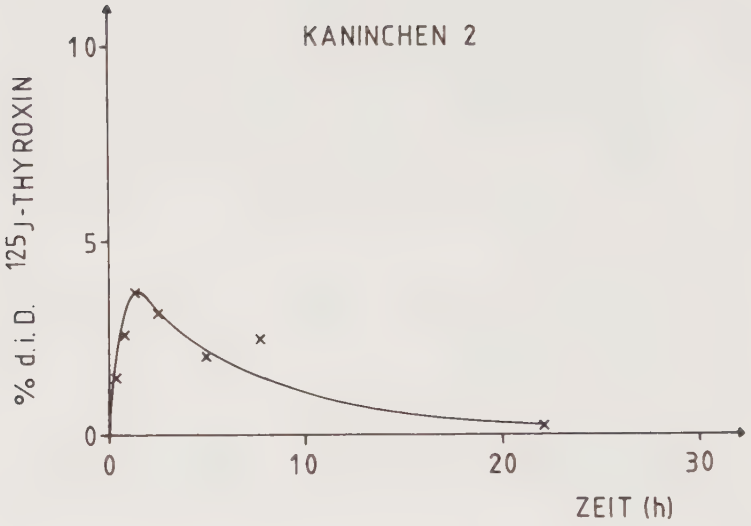


Abb. 4: Netto-Rückstrom von $^{125}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 12,5 mg Thyropexin (hTBG).
Dem 4,25 kg schweren Tier Nr. 2 wurde 16,1 h nach Injektion von $^{125}J\text{-}T_4$ 12,5 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,358% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation anhand der Eichkurve (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis 8d.i.D.) festgelegt.

2.2.: Abends Injektion radioaktiv markierten Thyroxins. Am nächsten Morgen intravenöse Applikation von 22,5 mg Thyropexin (hTBG) bei einem Tier.

Es sollte geprüft werden, ob eine annähernd verdoppelte hTBG-Dosis einen vermehrten Rückstrom radioaktiv markierten Thyroxins in die Blutbahn hervorruft.

Die Kurven in Abb. 5 zeigen den Verlauf der Präzipitatradioaktivität bei diesem Tier.
Die Gesamtradioaktivität betrug 16 Stunden nach ^{125}J-T_4-Injektion 25% d.i.D., die Präzipitataktivität ebenfalls 25% der injizierten präzipitierbaren Aktivität (d.i.P.)
Die hTBG-Injektion bewirkte einen initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der höchste Netto-Anstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich auf 10% der injizierten Dosis, etwa 4 Stunden nach hTBG-Injektion. (Ein Maximum kann nicht definiert werden, da der Versuch zu früh abgebrochen wurde). Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 94% und 88%.

Abb 5 a

KANINCHEN 4

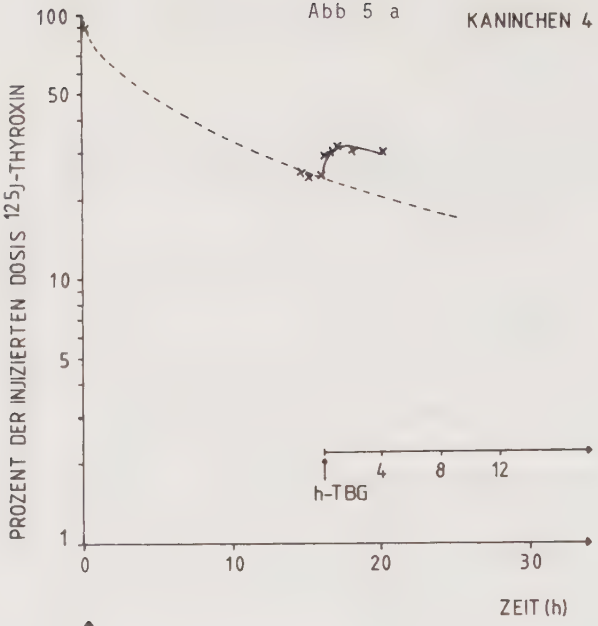


Abb. 5 b

KANINCHEN 4

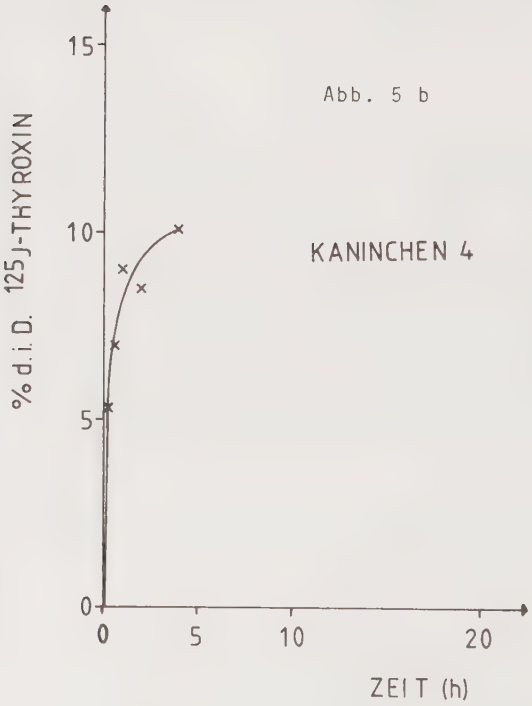


Abb. 5: Rückstrom von ^{125}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 22,5 mg Thyropexin (hTBG).

Dem Tier Nr. 4 wurde 16,2 h nach Injektion von ^{125}J-T_4 22,5 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,627% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,18 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 88,4% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des ^{125}J-T_4-Schwundes.

b) Netto-Rückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{125}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. a.

2.3.: Abends Injektion radioaktiv markierten Thyroxins. Am nächsten Morgen intravenöse Applikation von 50 mg Thyropexin (hTBG) pro Tier bei 4 Kaninchen.

Die Kurven in Abb. 6 sind typisch für den Verlauf der Präzipitatradioaktivität in dieser Gruppe.
Die Gesamtradioaktivität betrug 15-16 Stunden nach ^{131}J-T_4-Injektion 15-24% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 14-24% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte einen initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität, dessen weiterer Verlauf sich der extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundkurve asymptotisch näherte. Der maximale Netto-Anstieg der Präzipitataktivität belief sich auf 4-15% der injizierten Dosis, 6-10 Stunden nach hTBG-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 73% und 100%.

Abb.6 a

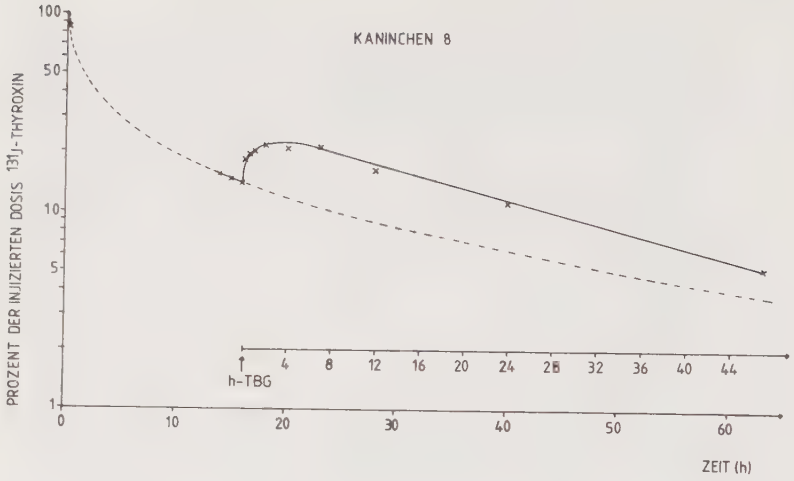

KANINCHEN 8
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS 131J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
40
50
60
ZEIT (h)
h-TBG
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44

Abb. 6 b

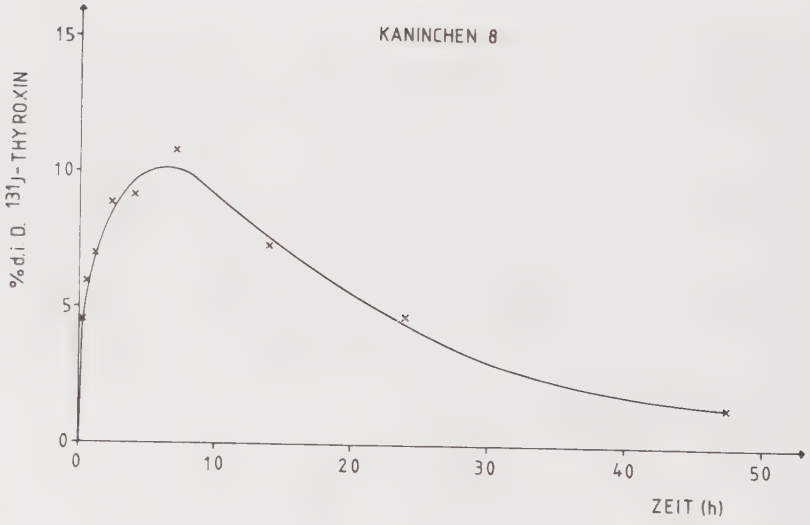

KANINCHEN 8
%d.i.D. 131J-THYROXIN
15
10
5
0
0
10
20
30
40
50
ZEIT (h)

Abb. 6: Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG).

Dem 5,15 kg schweren Tier Nr. 8 wurde 16,3 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,418% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,25 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 91,1% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

b) Netto-Rückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. a.

Abb. 7

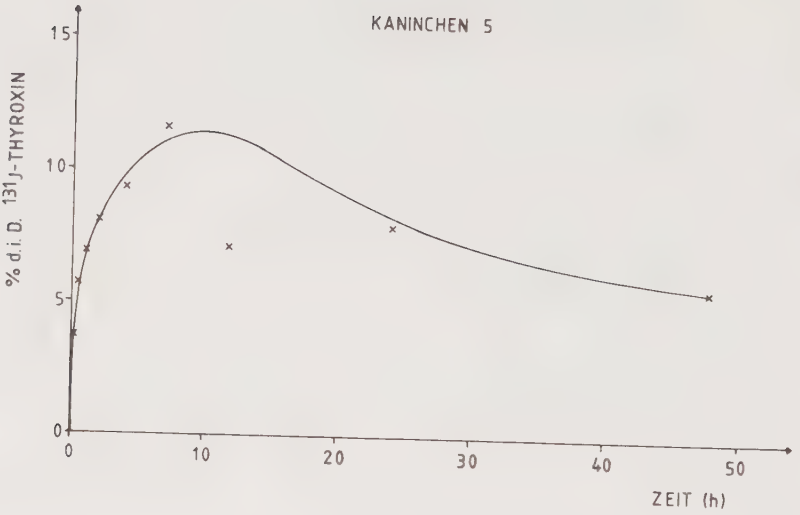


Abb. 7: Netto-Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG).
Dem 4,40 kg schweren Tier Nr. 5 wurde 15,8 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 50 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Aktivität betrug 0,444% der injizierten präzipitierbaren Radioaktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,30 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 82,0% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

Abb. 8

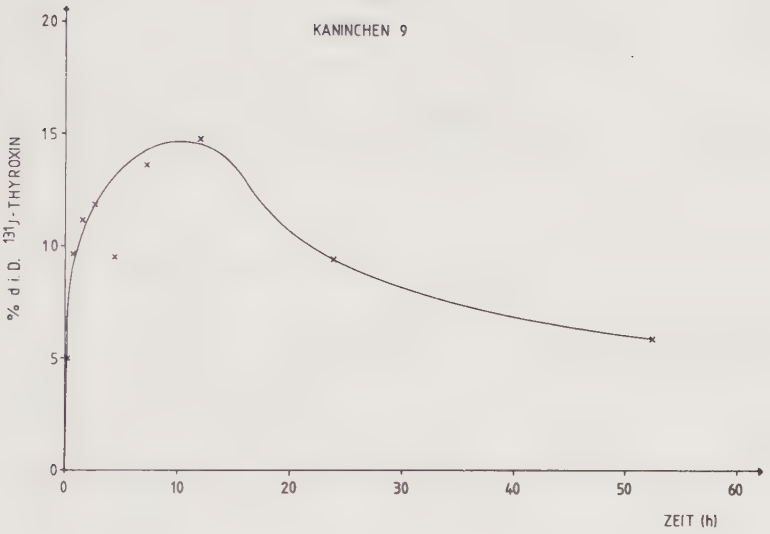


Abb. 8: Netto-Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG).
Dem 5,15 kg schweren Tier Nr. 9 wurde 16,3 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 50 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,455% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

Abb. 9

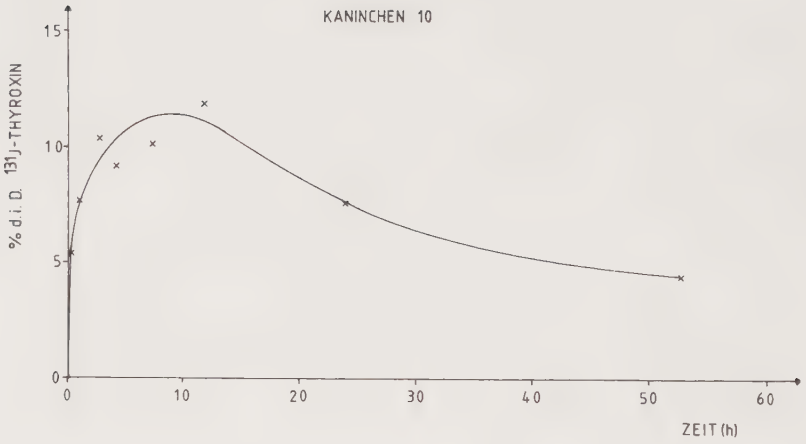


Abb. 9: Netto-Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG).
Dem 4,25 kg schwren Tier Nr. 10 wurde 16,3 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 50 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,470% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

Thyroxin-Gehalt des hTBG

Die verwendete hTBG-Chargen enthielten 1,5 mg T_4 pro Gramm Protein (73,7 µg T_4 in 50 mg hTBG).
Unter der Voraussetzung, daß 1 hTBG-Molekül 0,7 - maximal 2 Mol T_4 bindet (STERLING et al., 1971), standen nur höchstens 89% der hTBG-Moleküle für eine eventuelle Thyroxin-Ankopplung zur Verfügung. Damit ergab sich durch Korrektur um den Faktor o,89 eine biologisch potentiell wirksame hTBG-Menge sowie der daraus errechnete potentiell wirksame hTBG-Plasmaspiegel.

hTBG-Schwund aus dem Blut nach Injektion.

hTBG schwindet vom Zeitpunkt der Injektion an aus dem Blut. Dies zeigt ein Versuch, bei dem ein Kaninchen ^{125}J-hTBG injiziert bekam (Dr. Wahl pers. Mitteilung).
Die Maxima des Rückstroms radioaktiv markierten Thyroxins aus dem Gewebe in die Blutbahn stellten sich zwischen 1,2 und 10,4 Stunden ein, in einem Zeitraum also, in dem nur noch ein Teil der injizierten hTBG-Menge in der Blutbahn wirksam werden konnte.

Gruppe 3: Einfluß von Human-Präalbumin (hTBPA) auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4.

Abends Injektion radioaktiv markierten Thyroxins. Am nächsten Morgen intravenöse Applikation von 500 mg hTBPA pro Tier bei vier Kaninchen.

Neben hTBG ist das hTBPA beim Menschen das zweitwichtigste Bindungsprotein für Thyroxin. Es war daher naheliegend, hTBG in diesen Versuchen durch hTBPA zu ersetzen und die Wirkungen beider zu vergleichen.
Die Assoziationskonstante des hTBPA für Thyroxin beträgt 10^{-8} L/M, die des hTBG 10^{-10} L/M (HORN, 1977). Beide unterscheiden sich um den Faktor 100. Die hTBPA-Serumkonzentration ist mit 2,5 g/l dagegen rund 10-mal so hoch wie die des hTBG (DE GROOT, 1979). Human-Präalbumin steht in größeren Mengen in Reinstform zur Verfügung als das Glykoprotein Thyropexin und kann einfacher isoliert werden. Da sich die Human-Serumkonzentrationen beider Proteine um den Faktor 10 unterscheiden, wurde pro Tier nun 500 mg hTBPA als orientierende Versuchsmenge gewählt.

Die Kurven in Abb. 11 sind typisch für den Verlauf der Präzipitatradioaktivität in dieser Gruppe. Die Gesamtradioaktivität betrug 15-16 Stunden nach ^{131}J-T_4-Injektion 14-22% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität ebenfalls 14-22% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBPA-Injektion bewirkte einen initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität, dessen witerer Verlauf sich der extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundkurve asymptotisch näherte. Der maximale Netto-Anstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich auf 6-10,5% der injizierten Dosis, 7-9 Stunden nach hTBPA-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 74% und 93%.

Abb. 11 a

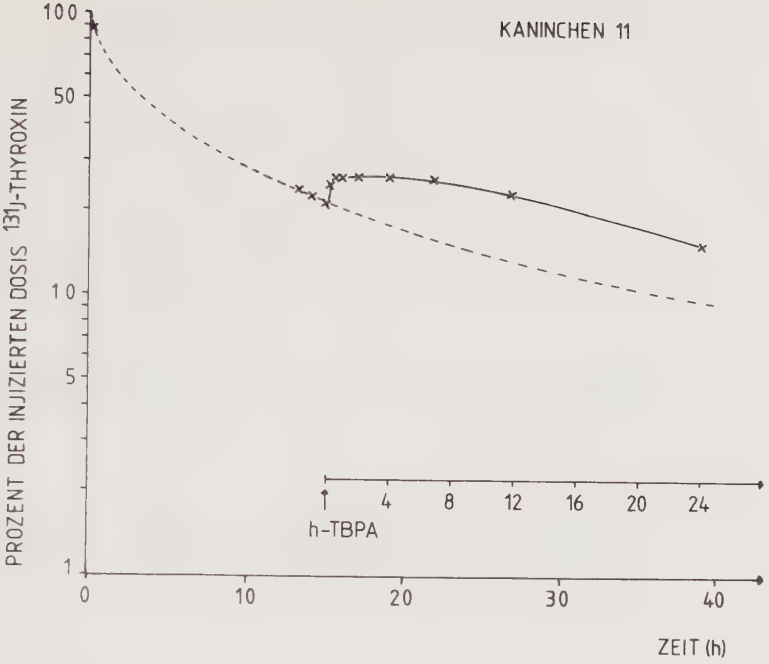


Abb. 11 b

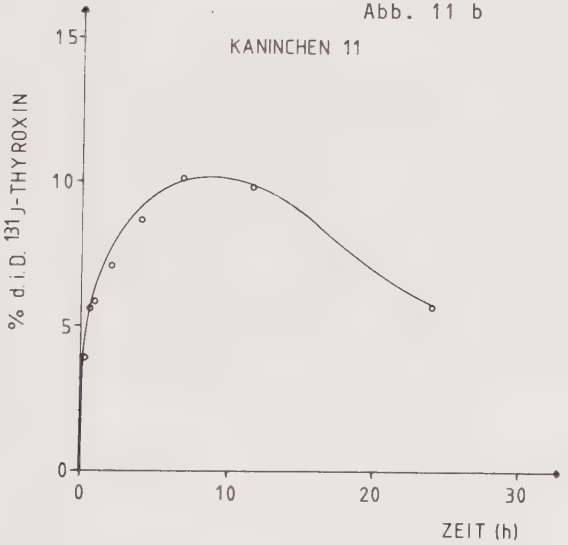


Abb. 11: Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 500 mg Human-Präalbumin (hTBPA).

Dem 4,9 kg schweren Tier Nr. 11 wurde 15 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 500 mg hTBPA gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,371% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBPA-Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des $^{131}J\text{-}T_4$-Schwundes.

b) Netto-Rückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J\text{-}T_4$-Schwundkurve aus Abb. a.

Abb. 12

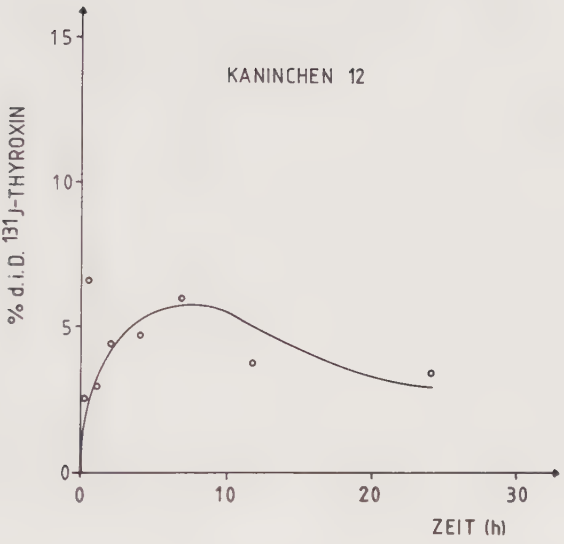


Abb. 12: Netto-Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 500 mg hTBPA.
Dem 5 kg schweren Tier Nr. 12 wurde 15,1 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 500 mg hTBPA gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,378% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,16 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 89,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

Abb. 13

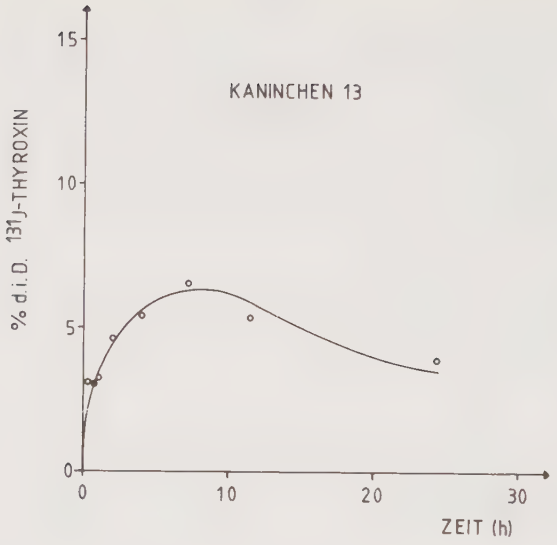


Abb. 13: Netto-Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 500 mg hTBPA.
Dem 4,4 kg schweren Tier Nr. 13 wurde 15,3 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 500 mg hsBPA gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,329% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0,15 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 91,6% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt.

Abb. 14

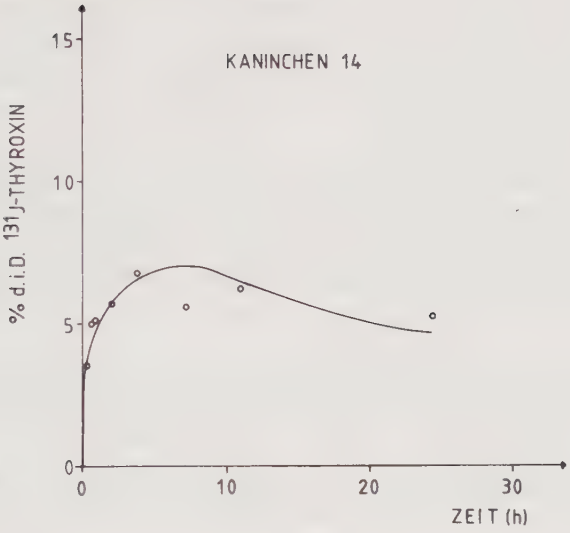


Abb. 14: Netto-Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 500 mg hTBPA.

Dem 4,9 kg schweren Tier Nr. 14 wurde 15,4 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 500 mg hTBPA gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,423% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0,20 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurdr durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 87,5% der injizierten Dosis (d.i.D) festgelegt.

Thyroxin-Gehalt des hTBPA

Der geringe T_4-Gehalt der verwendeten hTBPA-Charge von 10 µg pro Gramm Protein (5 µg T_4 in 500 mg hTBPA) erfordert keine Korrektur der Ergebnisse.

hTBPA-Schwund aus dem Blut

hTBPA dürfte nach Injektion in die Blutbahn ein ähnliches Schwundverhalten zeigen wie hTBG. Zum Zeitpunkt des maximalen T_4-Rückstroms in den Intravasalraum ist nur noch ein Teil der injizierten hTBPA-Menge in der Blutbahn wirksam.

Gruppe 4 : Einfluß von Humanalbumin (hSA) auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4.

Abends Injektion radioaktiven Thyroxins. Am nächsten Morgen intravenöse Applikation von 500 mg hSA pro Tier bei zwei Kaninchen.

Albumin hat als drittes schilddrüsenhormonbindendes Protein für die Thyroxin-Kopplung normalerweise keine große Bedeutung (HORN, 1977). Seine Human-Serumkonzentration liegt im Mittel bei 3,5 g/l, die Assoziationskonstante für Thyroxin beträgt $1{,}5 \cdot 10^{-6}$ L/M (DE GROOT, 1979).
Es ließ sich von vornherein nach Injektion von hSA keine wesentlich große "Sog-Wirkung" auf T_4 erwarten. Human-Albumin wurde den Kaninchen in derselben Menge wie hTBPA injiziert. Es sollte vor allem als Kontrolle dienen, um osmotische Effekte, wie sie nach Injektion einer größeren Menge Human-Präalbumin (z.B. 500 mg/Tier) durchaus auftreten könnten, auszuschließen.

Die Kurve in Abb. 15 ist typisch für den Verlauf der Präzipitatradioaktivität in dieser Gruppe. Die Gesamtradioaktivität betrug 15-16 Stunden nach ^{131}J-T_4-Injektion 15 - 19% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 13 - 18% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die Injektion von 500 mg hSA beeinflußte den weiteren Verlauf des T_4-Schwundes unwesentlich.

Abb. 15

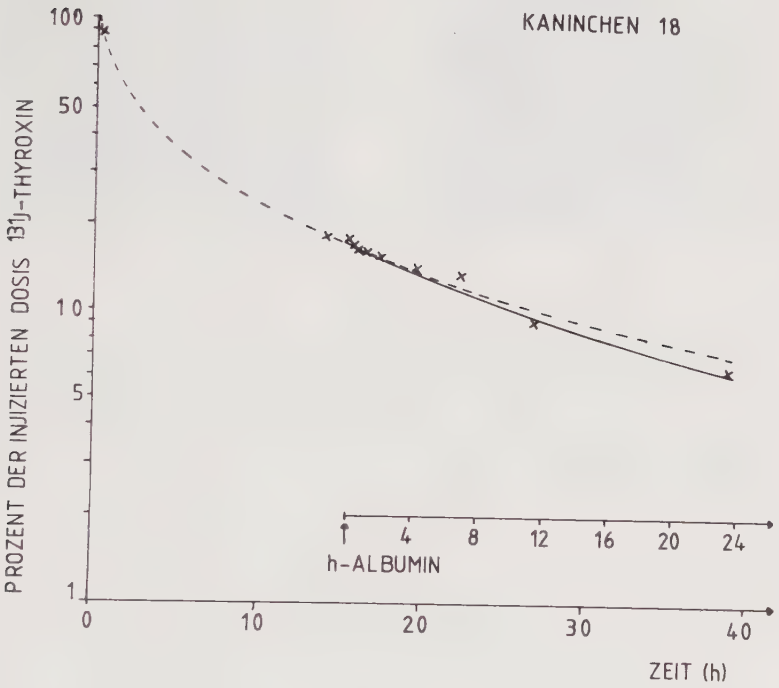


Abb. 15: Verhalten von ^{131}J-T_4 in der Blutbahn nach Injektion von 500 mg Human-Albumin (hSA).

Dem 5,2 kg schweren Tier Nr. 18 wurde 15,4 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 500 mg hSA gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0,432% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe, 0,19 h nach Tracer-Injektion. Dieser erste Wert wurde durch Rückextrapolation (Abb. 1) auf 87,5% der injizierten Dosis (d.i.D.) festgelegt. -----= extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4 Schwundes.

Gruppe 5: Ganzkörperzählung nach Injektion von ^{131}J-T_4 und anschließender Gabe von 50 mg hTBG.

Einem Tier wurde nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG gespritzt und die Wirkung durch Ganzkörperzählung sichtbar gemacht. Bereits 30 Minuten nach hTBG-Injektion läßt sich eine deutliche Umverteilung des markierten Hormons im Körper des Tieres erkennen. Lagen die "regions of interest" der Thyroxinverteilung nach Tracer-Injektion vor allem in den Bereichen der Leber, der Blase und der Darmabschnitte (linkes Bild), so befinden sie sich nach hTBG-Gabe über dem Herzen und dem Gefäßbaum, während die Leber weniger Radioaktivität aufweist (rechtes Bild).

Abb. 16

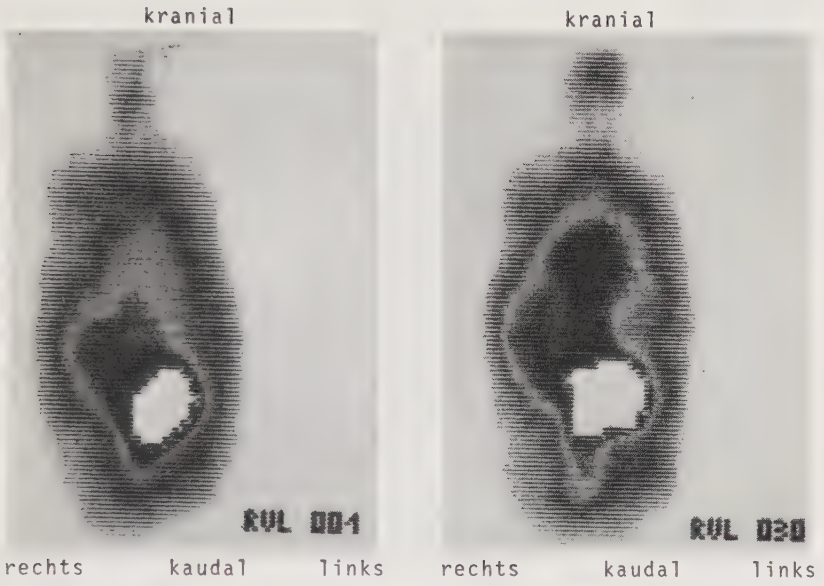


Abb. 16: Szintigraphische Demonstration des Rückstroms von ^{131}J-Thyroxin aus der Leber in die Blutbahn, nach Injektion von 50 mg hTBG.
Dem Tier Nr. 19 wurde 200 µCi ^{131}J-T_4 i.v. gespritzt. Nach 16 h erfolgte die erste Aufnahme (linkes Bild). Unmittelbar darauf bekam das Tier 50 mg hTBG injiziert und 30 min danach wurde die zweite Aufnahme gemacht (rechtes Bild).
(Die schemenhaften Umrisse geben die Körperform des Kaninchens wieder, das während der Aufnahmen auf der Kamera saß. RVL = Rechts-Ventral-Links. Die Intensität der Schwärzung ist gleichbedeutend mit der Intensität der Radioaktivität. Der weiße Bezirk der Blasen- und Darmregion ist eigentlich tiefschwarz. Er wurde ausgeblendet, um die Umverteilung der Radioaktivität deutlicher sichtbar zu machen.

Säulendiagramm der Ergebnisse (Abb. 17)

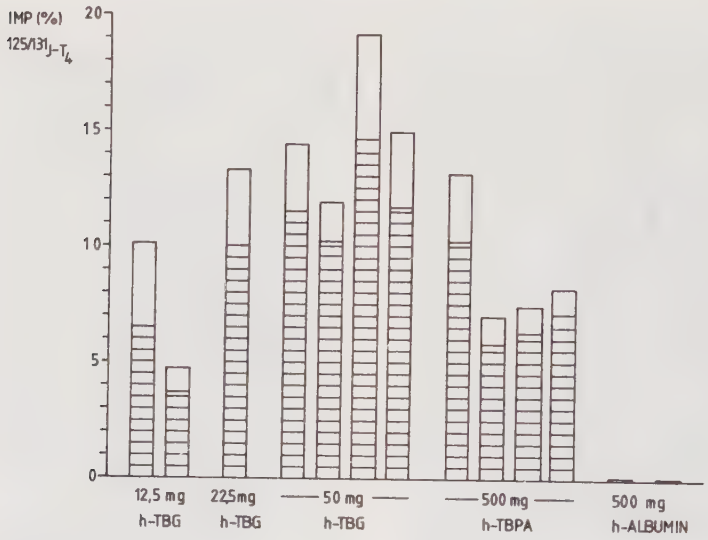


Abb. 17: Präzipitatradioaktivität im Plasma von 14 Kaninchen, jeweils zum Zeitpunkt des maximalen Netto-Rückstroms von $^{125/131}$J-Thyroxin.

Die schraffierten Bereiche der Säulen illustrieren den Netto-Rückstrom in Prozent der injizierten präzipitierbaren Radioaktivität.
Die nicht schraffierten Säulenanteile zeigen den Netto-Rückstrom in Prozent der zum Zeitpunkt der Proteininjektion aus der Blutbahn abgeströmten Radioaktivität.

T A B E L L E 2 (präzipitierte Proben)

Gruppe 2 : Protein hTBG

Tier (Nr.)	Plasma-volumen (ml)	Verteilung des markierten T_4 nach 15 - 16 Stunden im Plasma (% d.i.D.) (a)	extravasal (% d.i.D.) (100-a)	gegebene Protein-Menge total (mg)	korrigiert* (mg)	Plasma-konz.** (mg/dl)	Maximum des $^{125/131}J$-T_4-Rückstroms nach Gabe des Bindungsproteins Zeit (Std)	Menge (% des gegebenen T_4)	Menge (% des abgeströmten T_4)
1	167.2	36.6	63.4	12.5	11.1	6.7	1.2	6.5	10.2
2	193.4	21.7	78.3	12.5	11.1	5.8	1.2	3.7	4.7
4	125.8	24.8	75.2	22.5	20.0	15.9	4.0	10.0	13.3
5	164.7	20.2	79.8	50.0	44.5	27.0	9.0	11.5	14.4
8	188.8	14.2	85.8	50.0	44.5	23.6	6.2	10.2	11.9
9	172.4	23.6	76.4	50.0	44.5	25.8	10.4	14.6	19.1
10	179.9	21.6	78.4	50.0	44.5	24.7	9.0	11.7	14.9
			Gruppe 3 : Protein hTBPA						
11	192.4	21.9	78.1	500	--	259.9	9.0	10.2	13.1
12	185.1	16.6	83.4	500	--	270.1	7.5	5.8	7.0
13	217.0	14.6	85.4	500	--	230.4	8.5	6.3	7.4
14	167.8	13.7	86.3	500	--	298.0	7.0	7.1	8.2
			Gruppe 4 : Protein hSA						
15	172.7	13.0	87.0	500	--	289.5	--	--	--
18	175.0	17.4	82.6	500	--	285.7	--	--	--

(% d.i.D.) = Prozent der injizierten Dosis, * = Faktor 0.89 ** = Plasmakonzentration berechnet aus Plasmavolumen anhand der Eichkurve festgelegt.

4. D I S K U S S I O N

In der vorliegenden Arbeit wurde einerseits der Schwund injizierten radioaktiven Thyroxins aus der Blutbahn, andererseits sein Rückstrom aus den extravasalen Kompartimenten nach intravenöser Gabe spezifischer Bindungsproteine untersucht.

Auffällig war zunächst ein relativ schneller Schwund des radioaktiven T_4 aus der Blutbahn, wie ihn auch andere Autoren beschreiben (BROWN-GRANT u. TATA, 1961; BLOMSTEDT u. PLANTIN, 1965). So waren 16 Stunden nach Injektion rund 80% der injizierten T_4-Dosis nicht mehr im Plasma nachweisbar. Setzt man für die Berechnung der Flüssigkeitskompartimente beim Kaninchen Parameter wie beim Menschen voraus, so ist der Raum für die extrazelluläre Flüssigkeit (ECF) rund dreimal so groß wie der Blutraum. Die Serum-Eiweißkonzentration des Kaninchens ist rund 1,6 mal so hoch wie die der extrazellulären Flüssigkeit (COURTICE,1972). Der Raum der ECF kann daher theoretisch rund das doppelte der injizierten Thyroxinmenge aufnehmen.

Es ist anzunehmen, daß auch T_4-Anteile in die Gewebe abströmen, da die Leber bekannterweise einen wichtigen Thyroxin-Pool darstellt. So konnte FRIIS (1958) rund 1 Stunde nach Injektion radioaktiv markierten Thyroxins beim Menschen 30% der injizierten Dosis über der Leber ausmachen. Auch andere Autoren sprechen der Leber eine große reversible Speicherfähigkeit für exogenes Thyroxin zu (RIGGS u. CARR, 1953; FLOCK u. OWEN, 1965).
Wie aus Farbstoff-Verteilungsversuchen bekannt ist, hängen die Adsorptionsverteilungsgleichgewichte von Schilddrüsenhormonen hauptsächlich vom Verhältnis der Proteinkonzentrationen zwischen zwei Phasen ab (WOLLENSAK et al., 1955; GEISELER u. WAHL, 1978).

Es erscheint durchaus möglich, daß die Anreicherung der hormonspezifischen Bindungsproteine im Intravasalraum einen Rückstrom von radioaktiv markiertem T_4 aus dem Gewebe in die Blutbahn induziert. Das Ausmaß des Rückstroms von $^{125/131}J$-T_4 in die Blutbahn ist für hTBG dosis- und zeitabhängig. Rund 22-26 Stunden nach Tracer-Injektion lag das Maximum des Rückstroms - 6-10 Stunden nach Gabe von 50 mg hTBG - etwa bei 10-15% der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

Den grundsätzlich gleichen Effekt bewirkte eine Injektion von 500 mg hTBPA. Auch hier kam es zu einem Ansteigen der Hormonradioaktivität, wenngleich nicht in dem Ausmaß wie bei hTBG.

Im Kontrollversuch wurde der Schwund von ^{131}J-T_4 aus der Blutbahn durch Albumin-Gabe nicht beeinträchtigt. Rein osmotische Effekte, wie sie z.B. nach Injektion einer großen Menge von Proteinen auftreten können, sind für den $^{125/131}J$-T_4-Rückstrom nach hTBG- oder hTBPA-Gabe demnach nicht zu diskutieren. Wohl aber wäre denkbar, daß durch den relativ hohen T_4-Gehalt des injizierten hTBG und hTBPA und durch den damit verbundenen hohen intra- und extravasalen Spiegel an eingeschlepptem "kalten" T_4, Diffusionseffekte zum Tragen kämen.

Nach Injektion von hormonarmem hTBG oder hTBPA erhöht sich die Hormonbindungskapazität im Plasma. Vorausgesetzt, daß sich lediglich die "freien" T_4-Anteile am Austausch zwischen Plasma und den extravasalen Kompartimenten beteiligen (STERLING, 1964), wird die physiologische Abstromrate des "freien" T_4 vom Plasma in die extravaskulären Räume eingeschränkt. Zugleich tritt ein Rückstrom von T_4 aus dem Interstitium und den Organen ein, solange der injizierte Thyroxin-Bindungspartner im Blut verbleibt. Dieser Rückstrom ist anfänglich groß und fällt dann allmählich ab, da den extravasalen Thyroxinspeichern das Hormon entzogen wird. Ferner schwinden hTBG und hTBPA aus dem Blut; so kann keine vollständige Entleerung der extravaskulären Thyroxin-Pools erfolgen.

Der Rückstrom der Hormonradioaktivität aus den extravasalen Kompartimenten ließ sich auch mit Hilfe von Sequenzaufnahmen mit einer Gamma-Kamera, anhand der Auswertung von regions of interest über der Leber und dem Herz, demonstrieren. Bereits 30 Minuten nach hTBG-Injektion nahm die Radioaktivität über der Leber deutlich ab und führte zu einem Efflux ins Blut, der durch eine massive Anreicherung der Aktivität über dem Herz dokumentiert wird (vgl. WAHL et al., 1980).

Wird dem "kalten" T_4 dasselbe Verhalten zugestanden wie dem injizierten Tracer-Thyroxin, so sollte ein mindest genauso hoher Anteil des "kalten" T_4 aus dem ECF-Raum und eventuell aus den Gewebezellen in die Blutbahn zurückfließen; die Verringerung der Gewebe an "kaltem" T_4 dürfte sogar recht hoch einzuschätzen sein, da hTBG und hTBPA aus der Blutbahn in das Interstitium abströmen und dort weitere Bindungen eingehen können.

Der durch Proteininjektion bedingte Rückstrom von Thyroxin aus der Leber und anderen Organen in die Blutbahn bestätigt die Theorie, die den Großteil des Schilddrüsenhormontransports Adsorptionsverteilungsgleichgewichten zuschreibt (KALLEE, 1959). Ebenso unterstützt das Rückstromverhalten von Thyroxin das Konzept des vorwiegend passiven Schilddrüsenhormonaustausches via freie Diffusion (PARDRIDGE u. MIETUS, 1980).

Offensichtlich können durch Injektion hoher Dosen hTBG oder hTBPA nennenswerte Mengen Thyroxin aus den Geweben entfernt werden. Imwieweit diese Feststellung auch auf Trijodthyronin zutreffen, ist hier nicht untersucht worden. Sofern sich die Ergebnisse dieser Tierversuche überhaupt auf den Menschen übertragen lassen, müssten zur Behandlung einer Thyreotoxikose etwa 1-2 Gramm hTBG allerdings eventuell mehrmals injiziert werden.

Diese Menge sollte einen sofortigen Rückstrom von T_4 in den Intravasalraum induzieren. Mittels Plasmaaustausch oder Teilplasmapherese durch Hohlfasermembranen oder einer Hämoperfusion mit geeigneten Adsorbentien könnte anschließend das intravasal angereicherte proteingebundene Thyroxin eliminiert werden.

Durch den relativ schnellen Wirkungseintritt wäre es möglich, die kritische Latenzzeit der bisherigen konventionellen Therapie (3-5 Tage) erheblich zu verkürzen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Kaninchen erhielten unterschwellige Einzeldosen von 20 - 30 µCi $^{125/131}$J-Thyroxin (T_4) i. v. injiziert. Rund 16 Stunden danach wurden je nach Versuchsgruppe Humanthyropexin (hTBG), Humanpräalbumin (hTBPA) oder Humanalbumin (hSA) in unterschiedlichen Mengen gespritzt. Das Ausmaß des Rückstroms an injiziertem Tracer-T_4 in die Blutbahn wurde durch Messung der Gesamtradioaktivität und der Präzipitatradioaktivität im Serum ermittelt.
Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die Kontrollgruppe (4 Kaninchen) bekam kein Protein injiziert. Der Schwund des injizierten radioaktiven Thyroxins zeigte einen multiphasischen, exponentiellen Verlauf. Etwa 16 Stunden nach Hormoninjektion waren rund 80% der injizierten T_4-Dosis aus dem Intravasalraum geschwunden.

2.1. Zwei Kaninchen wurden je 12,5 mg hTBG injiziert. Der maximale Rückstrom radioaktiv markierten Thyroxins betrug 1,2 Stunden nach Proteininjektion 3,7 - 6,5% der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.2. Ein Kaninchen erhielt 22,5 mg hTBG. Etwa 4 Stunden nach hTBG-Injektion betrug der am höchsten gemessene Hormon-Rüchstrom 10% der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.3. Vier Tieren wurden je 50 mg hTBG injiziert. Der maximale ^{131}J-T_4-Rückstrom stellte sich 6-10 Stunden nach Proteingabe mit 10 - 15% der injizierten präzipitierbaren Aktivität ein.

Die hTBG-Wirkung auf das Maximum des $^{125/131}$J-Thyroxinrückstroms ist dosisabhängig und zeitabhängig.

3. Vier Tiere erhielten je 500 mg hTBPA. Der maximale ^{131}J-T_4-Rückstrom von 6 - 10% der injizierten präzipitierbaren Aktivität war 7 - 9 Stunden nach hTBPA-Injektion erreicht.

   500 mg hTBPA bewirkten einen ähnlich hohen Rückstrom an markiertem Thyroxin wie 50 mg hTBG.

4. Zwei Tieren wurden je 500 mg hSA injiziert. Ein Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn trat nicht ein. hSA beeinflußte also den Schwund des injizierten Tracer-T_4 aus der Blutbahn nicht.

5. Bei einem Kaninchen wurde nach Gabe von 50 mg hTBG eine Ganzkörpermessung durchgeführt. Dadurch konnte der Rückstrom von ^{131}J-Thyroxin aus den extravasalen Kompartimenten in die Blutbahn visuell bestätigt werden.

6. ANHANG

TABELLEN

Kaninchen A

Zeit nach T_4-Gabe (Std.)	Plasma nativ (Imp/min)	(% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	(%d.i.D.)*	proz. präzip. Rad.***
Null	10350★	100★	9350★	100★	90,4
0,20	8893	89,5	8136	87,0	91,5
0,48	7490	72,4	6838	74,4	91,3
0,98	6219	60,1	5556	59,4	89,3

Kaninchen B

Null	8170★	100★	7140★	100★	87,4
0,20	7044	86,2	6212	87,0	88,2
0,45	6025	73,8	5312	74,4	88,1
0,65	5248	64,2	4714	66,0	89,8
0,90	4873	59,6	4441	62,6	91,1

Kaninchen C

Null	7680★	100★	6820★	100★	88,8
0,17	6895	89,8	6073	89,0	88,1
0,40	5905	76,9	5274	77,3	89,3
0,65	5401	70,3	4789	70,2	88,7
0,98	4802	62,5	4230	62,0	88,1

Kaninchen 16

Null	8382★	100★	6890★	100★	82,2
0,15	7586	90,5	6310	91,6	83,2
0,48	6443	76,9	5398	78,3	83,8
1,30	5006	59,7	4120	59,8	82,3
5,56	3016	36,0	2559	37,1	84,8
14,32	1622	19,3	1426	20,7	87,9
19,06	1381	16,5	1230	17,9	89,1
26,06	1041	12,4	895	13,0	86,0
47,52	569	6,8	501	7,3	88,0

* = Prozent der injizierten Dosis

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven

KANINCHEN 1

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D)* (a-b)
Null	--	12696★	100★	9507★	100★	74,9	100★	--
0,16	--	11388	89,7	8509	89,5	74,7	89,5	--
15,00	--	3826	30,1	3575	37,6	93,4	37,6	--
15,40	--	3781	29,8	3453	36,6	91,3	36,6	--
15,41	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,58	0,17	4112	32,4	3872	40,7	94,2	36,1☆	4,6
16,47	1,06	4145	32,6	3922	41,3	94,6	34,8	6,5
17,58	2,17	3887	30,6	3496	36,8	89,9	33,3	3,5
19,49	4,08	3727	29,4	3401	35,8	91,3	30,8	5,0
24,57	9,16	2821	22,2	2881	30,3	102,1	25,5	4,8
38,91	23,50	2067	16,3	1950	20,5	94,3	16,3	4,2

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 2

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	10980★	100★	10134★	100★	92,3	100★	--
0,16	--	9849	89,7	9070	89,5	92,1	89,5	--
15,00	--	2537	23,1	2209	21,8	87,0	21,8	--
16,06	--	2605	23,7	2195	21,7	84,4	21,7	--
16,10	Null	--	--	--	--	--	--	--
16,40	0,30	2740	24,9	2281	22,5	83,5	21,0☆	1,5
16,90	0,80	2711	24,7	2349	23,2	86,6	20,6	2,6
17,40	1,30	2825	25,7	2405	23,7	85,2	20,0	3,7
18,48	2,38	2867	26,1	2260	22,3	78,9	19,2	3,1
21,00	4,90	2569	23,4	1965	19,4	76,5	17,4	2,0
23,86	7,76	2296	20,9	1841	18,2	80,4	15,4	2,5
38,25	22,15	1235	11,2	1017	10,0	83,0	9,7	0,3

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 4

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	13876★	100★	12507★	100★	90,1	100★	--
0,18	--	12322	88,8	11056	88,4	89,7	88,4	--
14,66	--	3498	25,2	3120	24,9	89,2	24,9	--
15,32	--	3400	24,5	2993	23,9	88,0	23,9	--
16,15	--	3508	25,3	3104	24,8	88,5	24,8	--
16,16	Null	--	--	--	--	--	--	--
16,33	0,17	3852	27,8	3602	28,8	93,5	23,5☆	5,3
16,76	0,60	4265	30,7	3746	30,0	87,8	23,0	7,0
17,17	1,01	4263	30,7	3967	31,7	93,1	22,7	9,0
18,17	2,01	4229	30,5	3756	30,0	88,8	21,5	8,5
20,17	4,01	4020	29,0	3739	29,9	93,0	19,8	10,1

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 5

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.***	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}$J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	16611★	100★	14811★	100★	89,2	100★	--
0,30	--	13787	83,0	12145	82,0	88,1	82,0	--
13,97	--	3616	21,8	3280	22,1	90,7	22,1	--
15,00	--	3657	22,0	3200	21,6	87,5	21,6	--
15,79	--	3489	21,0	2993	20,2	85,8	20,2	--
15,82	Null	--	--	--	--	--	--	--
16,00	0,18	3857	23,2	3516	23,7	91,2	20,0☆	3,7
16,33	0,51	4334	26,1	3783	25,5	87,3	19,8	5,7
16,94	1,12	4402	26,6	3846	26,0	87,4	19,1	6,9
17,82	2,00	4435	26,7	3904	26,4	88,0	18,3	8,1
19,82	4,00	4402	26,8	3880	26,2	88,1	16,9	9,3
22,82	7,00	4467	26,9	3946	26,6	88,3	15,0	11,6
23,70	11,80	3644	21,9	3208	21,7	88,0	14,5	7,2
39,78	23,96	2872	17,3	2500	16,9	87,0	9,0	7,9
63,70	47,88	1585	9,5	1585	10,7	100,0	5,1	5,6

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 8

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	14766★	100★	13453★	100★	91,1	100★	--
0,25	--	12625	85,5	11395	84,7	90,3	84,7	--
13,91	--	2341	15,9	2076	15,4	88,7	15,4	--
15,00	--	2308	15,6	2000	14,9	86,7	14,9	--
16,00	--	2150	14,6	1909	14,2	88,8	14,2	--
16,11	Null	--	--	--	--	--	--	--
16,28	0,17	2820	19,1	2444	18,2	86,6	13,2☆	4,5
16,69	0,58	2970	20,1	2611	19,4	87,9	13,5	5,9
17,27	1,16	3056	20,7	2705	20,1	88,5	13,2	6,9
18,24	2,13	3246	22,0	2898	21,5	89,3	12,7	8,8
20,10	3,99	3207	21,7	2797	20,8	87,2	11,7	9,1
23,10	6,99	3043	20,6	2832	21,1	93,1	10,3	10,8
28,06	11,95	2443	16,5	2170	16.1	88,8	8,8	7,3
40,06	23,95	1651	11,2	1489	11,1	90,2	6,4	4,7
63,72	47,61	752	5,1	701	5,2	93,2	3,8	1,4

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 9

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	21962★	100★	19256★	100★	87,7	100★	--
0,16	--	19700	89,7	17234	89,5	87,5	89,5	--
13,45	--	5725	26,1	4998	26,0	87,3	26,0	--
14,60	--	5400	24,6	4662	24,2	86,3	24,2	--
16,26	--	5288	24,1	4544	23,6	85,9	23,6	--
16,30	Null	--	--	--	--	--	--☆	--
16,47	0,17	6171	28,1	5360	27,8	86,9	23,0☆	4,8
17,00	0,70	7014	31,9	6098	31,7	86,9	22,1	9,6
17,88	1,58	6911	31,5	6173	32,0	89,3	20,9	11,1
18,99	2,69	7095	32,3	6146	31,9	86,6	20,1	11,8
20,65	4,35	6033	27,5	5435	28,2	90,1	18,8	9,4
23,58	7,28	6813	31,0	5864	30,5	86,1	16,9	13,6
28,30	12,00	6277	28,6	5617	29,2	89,5	14,4	14,8
40,00	23,70	4413	20,1	3838	19,9	87,0	10,5	9,4
68,66	52,36	2137	9,7	1973	10,2	92,3	4,3	5,9

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 10

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	21045★	100★	19599★	100★	93,1	100★	--
0,16	--	18878	89,7	17541	89,5	92,9	89,5	--
13,50	--	5193	24,7	3772	19,2	72,6	19,2	--
14,60	--	4861	23,1	4272	21,8	87,9	21,8	--
16,26	--	4806	22,8	4238	21,6	88,2	21,6	--
16,30	Null	--	--	--	--	--	--	--
16,56	0,26	5579	26,5	4955	25,3	88,8	20,0☆	5,3
17,42	1,12	6011	28,6	5326	27,2	88,6	19,5	7,7
19,08	2,78	6144	29,2	5574	28,4	90.7	18,0	10,4
20,54	4,24	5729	27,2	5122	26,1	89,4	16,9	9,2
23,55	7,25	5469	26,0	4946	25,2	90,4	15,1	10,1
28,21	11,91	5059	24,0	4888	24,9	96,6	13,0	11,9
40,37	24,07	3863	18,4	3288	16,8	85,1	9,2	7,6
69,20	52,90	1766	8,2	1584	8,1	89,7	3,7	4,4

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 11

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBPA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	7944★	100★	6402★	100★	80,6	100★	--
0,16	--	7126	89,7	5730	89,5	80,4	89,5	--
13,21	--	1868	23,5	1544	24,1	82,7	24,1	--
14,08	--	1821	22,9	1460	22,8	80,2	22,8	--
15,00	--	1741	21,9	1386	21,6	79,6	21,6	--
15,03	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,23	0,20	1981	24,9	1591	24,9	80,3	21,1☆	3,8
15,56	0,53	2115	26,6	1696	26,5	80,2	20,9	5,6
16,00	0,97	2058	25,9	1686	26,3	81,9	20,5	5,8
17,00	1,97	2107	26,5	1721	26,8	81,7	19,7	7,1
19,00	3,97	2068	26,0	1707	26,6	82,5	17,9	8,7
21,86	6,83	2088	26,3	1686	26,3	80,7	16,0	10,3
26,75	11,72	1689	21,3	1491	23,3	88,3	13,5	9,8
39,00	23,97	1087	13,7	989	15,4	91,0	9,7	5,7

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 12

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBPA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	7922★	100★	6369★	100★	80,4	100★	--
0,16	--	7106	89,7	5700	89,5	80,2	89,5	--
13,25	--	1547	19,5	1261	19,8	81,5	19,8	--
14,11	--	1380	17,4	1104	17,3	80,0	17,3	--
15,06		1314	16,6	1068	16,8	81,3	16,8	--
15,09	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,26	0,17	1450	18,3	1211	19,0	83,5	16,5☆	2,5
15,59	0,50	1546	19,5	1299	20,4	84,0	16,3	6,6
16,04	0,95	1480	18,7	1202	18,9	81,2	16,0	2,9
17,08	1,99	1465	18,5	1255	19,7	85,7	15,3	4,4
19,09	4,00	1422	17,9	1197	18,8	84,2	14,1	4,7
21,93	6,84	1416	17,9	1196	18,8	84,5	12,8	6,0
26,76	11,67	1081	13,6	924	14,5	85,5	10,7	3,8
39,18	24,09	760	9,6	688	10,8	90,5	7,4	3,4

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 13

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBPA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	6896★	100★	5532★	100★	80,2	100★	--
0,18	--	6124	88,8	4890	88,4	79,8	88,4	--
13,31	--	1137	16,5	914	16,5	80,4	16,5	--
14,25	--	1103	16,0	820	14,8	74,3	14,8	--
15,28	--	1005	14,6	767	13,8	76,3	13,8	--
15,31	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,64	0,33	1224	17,7	928	16,8	75,8	13,7☆	3,1
15,96	0,65	1186	17,2	921	16,6	77,7	13,6	3,0
16,26	0,95	1172	17,0	926	16,7	79,0	13,5	3,2
17,26	1,95	1223	17,7	969	17,5	79,2	12,9	4,6
19,29	3,98	1244	18,0	949	17,2	76,3	11,8	5,4
22,44	7,13	1166	16,9	912	16,5	78,2	10,5	6,5
26,78	11,47	964	14,0	791	14,3	82,1	9,0	5,3
39,73	24,42	721	10,5	556	10,1	77,1	6,2	3,9
41,00	25,69	437	6,3	--	--	--	--	--
44,73	29,42	286	4,1	242	4,4	84,6	5,5	- 1,1

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 14

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBPA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	8947★	100★	7066★	100★	79,0	100★	--
0,20	--	7864	87,9	6183	87,5	78,6	87,5	--
13,30	--	1433	16,0	1144	16,2	79,8	16,2	--
14,25	--	1318	14,7	1041	14,7	79,0	14,7	--
15,34	--	1225	13,7	960	13,6	78,4	13,6	--
15,39	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,68	0,29	1502	16,8	1204	17,0	80,2	13,5☆	3,5
16,06	0,67	1551	17,3	1290	18,3	83,2	13,3	5,0
16,29	0,90	1595	17,8	1285	18,2	80,6	13,1	5,1
17,36	1,97	1599	17,9	1288	18,2	80,6	12,5	5,7
19,31	3,92	1423	15,9	1300	18,4	91,4	11,6	6,8
22,53	7,14	1368	15,3	1116	15,8	81,6	10,2	5,6
26,43	11,04	1323	14,8	1063	15,0	80,3	8,8	6,2
39,84	24,45	1003	11,2	805	11,4	80,3	6,1	5,3
41,09	25,70	519	5,8	468	6,6	90,2	5,9	0,7
44,76	29,37	271	3,0	252	3,6	93,0	5,4	- 1,8

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 15

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hSA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	8823★	100★	7295★	100★	82,7	100★	--
0,19	--	7755	87,9	6383	87,5	82,3	87,5	--
13,36	--	1467	16,6	1091	15,0	74,7	15,0	--
14,31	--	1399	15,8	999	13,7	71,5	13,7	--
15,39	--	1310	14,8	945	13,0	72,3	13,0	--
15,45	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,78	0,33	1237	14,0	902	12,4	72,9	12,9☆	- 0,5
16,09	0,64	1221	13,8	865	11,9	71,0	12,7	- 0,8
16,33	0,88	1201	13,6	861	11,8	72,0	12,5	- 0,7
17,46	2,01	1156	13,1	828	11,4	71,8	11,9	- 0,5
19,35	3,90	1073	12,2	754	10,2	69,7	10,9	- 0,7
22,61	7,16	907	10,3	615	8,4	68,0	9,6	- 1,2
26,55	11,10	696	7,9	487	6,7	69,6	8,4	- 1,7
39,96	24,51	508	5,8	296	4,1	58,6	5,8	- 1,7
41,21	25,76	168	1,9	129	1,8	78,9	5,6	- 3,8
44,88	29,43	70	0,8	60	0,8	87,5	5,1	- 4,3

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

KANINCHEN 18

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hSA-Gabe (Std)	Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten $^{125/131}J$-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null	--	8980★	100★	7762★	100★	86,4	100★	--
0,19	--	7893	87,9	6792	87,5	86,0	87,5	--
14,00	--	1733	19,3	1387	17,9	79,8	17,9	--
15,36	--	1689	18,8	1347	17,4	79,8	17,4	--
15,39	Null	--	--	--	--	--	--	--
15,56	0,17	1661	18,5	1297	16,7	77,8	16,0☆	0,7
15,88	0,49	1612	18,0	1254	16,2	77,8	16,2	0,0
16,39	1,00	1585	17,7	1245	16,0	78,5	16,1	- 0,1
17,43	2,04	1557	17,3	1190	15,3	76,9	15,1	0,2
19,51	4,12	1553	15,1	1116	14,4	82,1	13,9	0,5
22,34	6,95	1226	13,6	1049	13,5	86,0	12,1	1,4
26,85	11,46	861	9,6	721	9,3	83,3	10,5	- 1,2
39,38	23,99	592	6,6	508	6,5	86,4	7,2	- 0,7

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurven festgelegt).

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %.

★ = rückextrapoliert anhand der Eichkurven.

☆ = ab hier extrapoliert anhand "Schablone" Abb. 2.

7. L I T E R A T U R

BARTELS, E. C.: Thyroid Storm or Crisis. in: WERNER, S. C.: The Thyroid. Second Edition, Harper and Row, New York, (1962), S. 676-680

BENNHOLD, H.: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Ergebn. inn. Med. Kinderh. (1932), 273

BLOMSTEDT, B. and L.O.PLANTIN: The Extrathyroidal Distribution of ^{131}I-Thyroxine. Acta Endocrinol 48, 536-546 (1965)

BROWN-GRANT, K; TATA, J. R.: The Distribution and Metabolism of Thyroxine and 3:5:3'-Triiodothyronine in the rabbit. J. Phys. 157, 157-176 (1961)

CAVALIERI, R. R.; SEARLE, G. L.: The Kinetics of Distribution between Plasma and Liver of ^{131}I-labeled L-Thyroxine in Man. J Clin Invest 45, 939-949 (1966)

COURTICE, F. C.: The Chemistry of Lymph. Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Springer (1972)

DE GROOT, L.J.: Endocrinology, Volume 1, New York, Grune and Stratton, (1979)

FLOCK, E.V.; C. A. OWEN: Effect of Salicilate on the Metabolism of L-Thyroxine. Endocrinology 77, 475-484 (1965)

FREINKEL, N. and INGBAR, S. H.: Regulation of the Peripheral Metabolism of the Thyroid Hormones. Recent Progr Horm Res 16, 353-403 (1960)

FRIIS, T.:Thyroxine Metabolism in Man Estimated by Means of ^{131}I-labeled L-Thyroxine. Acta Endocrinol 29, 587-601 (1958)

GEISELER, D. and R. WAHL. Ein Modell zur adsorptiven Verteilung von Schilddrüsenhormonen in der Zelle. J. Clin. Chem. Biochem. 16, 359-364 (1978)

GRIMMINGER, H.: Bindung von Trijodthyronin und Bromphenolblau an Serum- und Leberproteine. Acta Isotopica, 2, 21 (1962)

HASEN, J.; BERNSTEIN, G.; C. H. SUTTON and J. H. OPPENHEIMER: Analysis of rapid interchange of thyroxine between plasma and tissues in the intact rat. Fed Proc 26, 587 (1967)

HERRMANN,J.; W. BEISENHERZ; K. H. GILLICH; H.G. JESTER; R. KLUGE; P. NISSEN; H. L. KRÖSKEMPER: Peritonealdialyse bei thyreotoxischer Krise. Dtsch Med Wochenschr 1969 II, 2615-2616

HERRMANN, J.; H. L. KRÖSKEMPER; K. D. GROSSER; HÜBNER, W.; BÖHM,W.: Peritonealdialyse in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. Dtsch Med Wochenschr 1971 I, 742-745

HERRMANN, J.; HILGER, P.; RUSCHE, H. J.; KRÖSKEMPER, H. L.: Plasmapherese in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. Dtsch Med Wochenschr 99, 888 (1974)

HORN, K.; G. BREHM; J. HABERMANN; C.R. PICKARDT und P. C. SCRIBA: Erfolgreiche Behandlung einer thyreotoxischen Krise durch kontinuierliche Plasmapherese am Bluttzellseparator. Klin Wochenschr 54, 983-986 (1976)

HORN, K.; TH. KUBICZEK; C. R. PICKARDT und P. C. SCRIBA: Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin Wochenschr 55, 881-894 (1977)

KALLEE, E. 1959. Binding ability of cytoplasmatic proteins. II. Distribution equilibra of thyroid hormones, soluble proteins and liver mitochondria. In: Protides of the Biological Fluids.(Proceed. 7th Colloq.; Bruges). H. Peeters, editor. Elsevier, Amsterdam 161-164 (1960)

KALLEE, E.: Bindung von Schilddrüsenhormonen an Proteine. Acta Isotopica (Padova) VI, Suppl (1966)

KALLEE, E.; R. WAHL; K. H. SECKER; D. MALLET; J. BOHNER: Thyreotoxische Krisen: Symptomatik und Therapie. Med Klin 68, 1689 (1973)

KALLEE, E.: Therapie thyreotoxischer Krisen. (Replik zu Herrmann, J.) Dtsch Med Wochenschr 99, 1789 (1974)

MAURER, W. and L. REICHENBACH: Ober die Bindung des organischen Jods im Serum an einzelne Eiweißfraktionen. Naturwiss 39, 261 (1952)

MEANS, J. H.; L. J. DE GROOT; J. STANBURY: The Thyroid and its Diseases. 3rd Edition, Mc Graw-Hill, New York (1963)

MYANT, N. B.: The passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to foetus in pregnant rabbits, with a note on the concentration of protein-bound iodine in foetal serum. J. Physiol., 142, 329 (1958)

MYANT, N. B. and L. OSORIO: The passage of thyroxine-binding substances between mother and foetus in pregnant rabbits. J. Physiol., 151, 66 (1960)

OPPENHEIMER, J. H.; BERNSTEIN, G. and J. HASEN: Estimation of Rapidly Exchangeable Cellular Thyroxine from the Plasma Disappearance Curves of Simultaneously Administered THyroxine-^{131}I and Albumin-^{125}I. J. Clin. Invest. 46, 762-777 (1967)

PARDRIDGE, W. M. and L. J. MIETUS. Influx of thyroid hormones into rat liver in vivo. Differential availability of thyroxine and triiodothyronine bound by plasma proteins. J. Clin. Invest. 66, 367-374 (1980)

RIGGS , D. S. and CARR, E. A.: Protein-bound iodine in extrathyroidal tissues. Biochem. J. 54, 217-255 (1953)

ROBBINS, J. and RALL, J. E.: Proteins Associated with the Thyroid Hormones. Physiol. Rev. 40, 415-489 (1960)

SAUERBRUCH, F.: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. 167, 332-358 (1931)

SCHAIBLE, U. M.: Untersuchungen über die Eliminierung von Schilddrüsenhormonen durch Peritonealdialyse bei Kaninchen. Inaugural-Dissertation, Tübingen (1972)

STEINKE, B.: Eliminierung von radiojodierten Schilddrüsenhormonen durch Peritonealdialyse bei thyroxinvergifteten Kaninchen. Inaugural-Dissertation, Tübingen (1975)

STERLING, K. Thyroxine in blood. Mayo Clin. Proc. 39, 586-608 (1964)

STERLING, K.; HAMADO, S.; TAKEMURA, Y.; BRENNER, M. A.; NEWMAN, E. S. and INADA, M.: Preparation and Properties of Thyroxine-Binding Alpha Globuline (TBG) J. Clin. Invest. 50, 1758-1771 (1971)

VIDOR, G. I., J. C. STEWART, J. R. WALL, A. WANGEL, B. S. HETZEL: Pathogenesis of iodine-induced thyreotoxicosis. Studies in Northern Tasmania. J. clin. Endocr. 37, 901 (1973)

WAHL, R; D. GEISELER and E. KALLEE: Adsorption Equilibra of Thyroid Hormones in the Liver Cell. Eur. J. Biochem. 80, 25-33 (1977)

WAHL, R., BOHNER, J.; KALLEE, E., ANGER, K., SCHWICK, H. G.: Experimentelle Untersuchungen zur Therapie von Thyreotoxikosen mit schilddrüsenhormonbindenden Proteinen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86, 1406-1409 (1980)

Herrn Professor Dr. E. Kallee danke ich für die Oberlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Für ihre Anregungen bei der praktischen Durchführung der Versuche danke ich Herrn Dr. R. Wahl und Herrn Dr. J. Bohner.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. W. Heinzel vom Pathologischen Institut; bei der Beantwortung theoretischer Fragen und der Auswertung der Dissertation konnte ich immer auf seine Mithilfe zählen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen jenen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik Tübingen bedanken, die mir bei der Durchführung der Arbeit behilflich waren.

Lebenslauf

Am 28. Mai 1955 wurde ich, Erwin Fessler, als Sohn des Elektromeisters Xaver Fessler und seiner Ehefrau Erna geb. Riegger, in Sigmaringen geboren.

In Ostrach besuchte ich von 1961 bis 1965 die Grundschule.

Anschließend trat ich 1965 in das Progymnasium in Pfullendorf ein. Obersiedlung 1968 nach Ravensburg, wo ich 1974 am Albert-Einstein-Gymnasium das Abitur ablegte.

Von 1974 bis 1976 leistete ich den Wehrdienst ab.

Im Sommersemester 1976 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde in Tübingen auf,und legte dort 1977 das Vorphysikum und 1978 das Physikum ab.

Am 22. Juni 1981 bestand ich in Tübingen das Staatsexamen der Zahnheilkunde und bin seit 15. Oktober 1981 als Zahnarzt tätig.